

12-1

⑩ 日本国特許庁 (J P) ⑪ 特許出願公開
 ⑫ 公開特許公報 (A) 昭60-202872

⑬ Int. Cl. ⁴ 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 昭和60年(1985)10月14日
 C 07 D 307/80 6640-4C
 A 61 K 31/34 A B U 7330-4C
 C 07 D 307/85 6640-4C
 307/86 6640-4C 審査請求 有 発明の数 6 (全34頁)

⑮ 発明の名称 ベンゾフラン誘導体、その製法およびそれを有効成分とする降圧剤

⑯ 特 願 昭59-60399
 ⑰ 出 願 昭59(1984)3月27日

⑱ 発 明 者 中 野 潤 守山市勝部町1180番地の5
 ⑱ 発 明 者 永 原 美 知 子 滋賀県野洲郡野洲町大字永原591番地
 ⑱ 発 明 者 林 田 三 生 草津市西大路町10番5号410
 ⑱ 発 明 者 鈴 木 雄 二 大津市美空町1番地の1
 ⑱ 発 明 者 丸 山 洋 一 滋賀県野洲郡野洲町大字永原1157番地の19
 ⑱ 発 明 者 堀 敏 光 大津市大萱1丁目4番18号
 ⑱ 発 明 者 栄 井 明 大津市大將軍3丁目565番地の14
 ⑲ 出 願 人 科 研 製 薬 株 式 有 限 公 司 東京都文京区本駒込2-28-8
 ⑳ 代 理 人 弁 理 士 朝 日 奈 宗 太

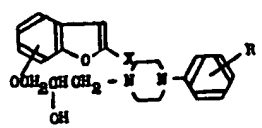
明 細 書

1 発明の名称

ベンゾフラン誘導体、その製法およびそれを有効成分とする降圧剤

2 特許請求の範囲

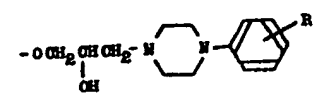
1 一般式 (I) :



(I)

(式中、Xはアセチル基、カルバモイル基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基または1-ヒドロキシエチル基であり、Rは水素原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはハロゲン原子であって、Rはピペラジニル基に対してオルト位、メタ

位およびパラ位の任意の位置に置換しており、



基はベンゾ

フラン環の4位、5位、6位および7位の任意の位置に置換している)で示される2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペラジニル)プロポキシベンゾフラン誘導体またはその塩。

2 前記一般式 (I) において、Xがアセチル基である特許請求の範囲第1項記載の誘導体またはその塩。

3 2-アセチル-7-[3-(4-フェニルピペラジニル)-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフランである特許請求の範囲第2項記載の誘導体またはその塩。

4 2-アセチル-7-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロポキシ)ベンゾフランである特許請求の範囲第2項記載の誘導体またはその塩。

5 2-アセチル-7-[2-ヒドロキシ-3-[4-(4-メ

- トキシフェニル) ビベラジニル] プロボキシ) ベンゾフランである特許請求の範囲第2項記載の誘導体またはその塩。
- 6 2-アセチル-6-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル) ビベラジニル] プロボキシ) ベンゾフランである特許請求の範囲第2項記載の誘導体またはその塩。
- 7 2-アセチル-5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル) ビベラジニル] プロボキシ) ベンゾフランである特許請求の範囲第2項記載の誘導体またはその塩。
- 8 2-アセチル-7-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルフェニル) ビベラジニル] プロボキシ) ベンゾフランである特許請求の範囲第2項記載の誘導体またはその塩。
- 9 2-アセチル-7-(3-[4-(3-クロロフェニル) ビベラジニル]-2-ヒドロキシプロボキシ) ベンゾフランである特許請求の範囲第2項記載の誘導体またはその塩。
- 10 前記一般式(I)において、Xがカルバモイル

基である特許請求の範囲第1項記載の誘導体またはその塩。

- 11 2-カルバモイル-7-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル) ビベラジニル] プロボキシ) ベンゾフランである特許請求の範囲第10項記載の誘導体またはその塩。
- 12 2-カルバモイル-7-(2-ヒドロキシ-3-[4-(4-メトキシフェニル) ビベラジニル] プロボキシ) ベンゾフランである特許請求の範囲第10項記載の誘導体またはその塩。
- 13 2-カルバモイル-6-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル) ビベラジニル] プロボキシ) ベンゾフランである特許請求の範囲第10項記載の誘導体またはその塩。
- 14 2-カルバモイル-5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル) ビベラジニル] プロボキシ) ベンゾフランである特許請求の範囲第10項記載の誘導体またはその塩。
- 15 2-カルバモイル-7-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル) ビベラジニル] プロ

ボキシ) ベンゾフランである特許請求の範囲第10項記載の誘導体またはその塩。

- 16 2-カルバモイル-6-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルフェニル) ビベラジニル] プロボキシ) ベンゾフランである特許請求の範囲第10項記載の誘導体またはその塩。
- 17 2-カルバモイル-7-(3-[4-(3-クロロフェニル) ビベラジニル]-2-ヒドロキシプロボキシ) ベンゾフランである特許請求の範囲第2項記載の誘導体またはその塩。
- 18 前記一般式(I)において、Xがシアノ基である特許請求の範囲第1項記載の誘導体またはその塩。
- 19 2-シアノ-7-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル) ビベラジニル] プロボキシ) ベンゾフランである特許請求の範囲第18項記載の誘導体またはその塩。
- 20 2-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル) ビベラジニル] プロボキシ) ベンゾフランである特許請求の範囲第18項

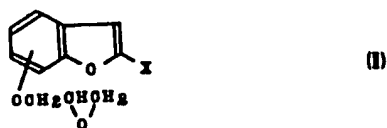
記載の誘導体またはその塩。

- 21 前記一般式(I)において、Xが低級アルコキシカルボニル基である特許請求の範囲第1項記載の誘導体またはその塩。
- 22 2-エトキシカルボニル-7-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル) ビベラジニル] プロボキシ) ベンゾフランである特許請求の範囲第21項記載の誘導体またはその塩。
- 23 前記一般式(I)において、Xがカルボキシル基である特許請求の範囲第1項記載の誘導体またはその塩。
- 24 2-カルボキシ-7-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル) ビベラジニル] プロボキシ) ベンゾフランである特許請求の範囲第23項記載の誘導体またはその塩。
- 25 前記一般式(I)において、Xが1-ヒドロキシエチル基である特許請求の範囲第1項記載の誘導体またはその塩。
- 26 2-(1-ヒドロキシエチル)-7-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル) ビベラジニル]

ル)プロボキシ)ベンゾフランである特許請求の範囲第25項記載の誘導体またはその塩。

27 2-(1-ヒドロキシエチル)-7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メチルフェニル)ピペラジニル)プロボキシ)ベンゾフランである特許請求の範囲第25項記載の誘導体またはその塩。

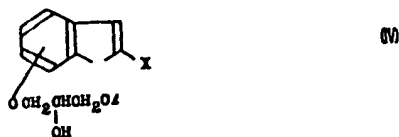
28 一般式 (I) :



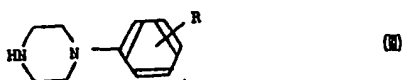
(式中、Xはアセチル基、カルバモイル基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基または1-ヒドロキシエチル基であり、2,3-エポキシプロボキシ基はベンゾフラン環の4位、5位、6位および7位の任意の位置に置換している)で示される2,3-エポキシプロボキシベンゾフラン誘導体と一般式

ル)-プロボキシベンゾフラン誘導体またはその塩の製法。

29 一般式 (II) :



(式中、Xはアセチル基、カルバモイル基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基または1-ヒドロキシエチル基であり、3-クロル-2-ヒドロキシプロボキシ基はベンゾフラン環の4位、5位、6位および7位の任意の位置に置換している)で示される3-クロル-2-ヒドロキシプロボキシベンゾフラン誘導体と一般式 (III) :

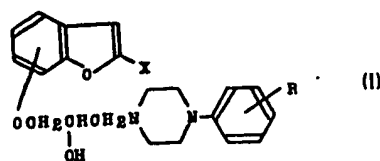


(式中、Rは水素原子、低級アルコキシ基、

IV :

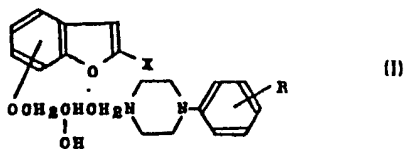


(式中、Rは水素原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはハロゲン原子であって、Rはピペラジニル基に対してオルト位、メタ位およびパラ位の任意の位置に置換している)で示されるN-フェニルピペラジン誘導体またはその塩とを反応せしめることを特徴とする一般式 (I) :



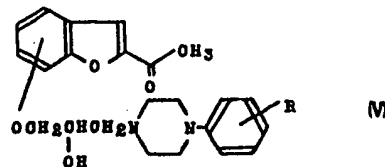
(式中、XおよびRは前記と同じ)で示される2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペラジニ

低級アルキル基またはハロゲン原子であって、Rはピペラジニル基に対してオルト位、メタ位およびパラ位の任意の位置に置換している)で示されるN-フェニルピペラジン誘導体またはその塩とを反応せしめることを特徴とする一般式 (II)

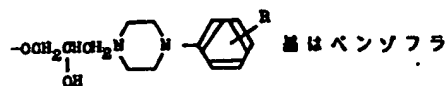


(式中、XおよびRは前記と同じ)で示される2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペラジニル)-プロボキシベンゾフラン誘導体またはその塩の製法。

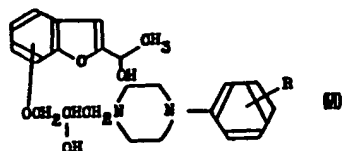
30 一般式 (M) :



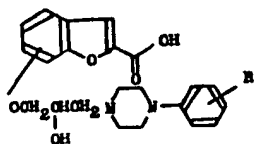
(式中、Rは水素原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはハロゲン原子であって、Rはピペラジニル基に対してオルト位、メタ位およびパラ位の任意の位置に置換しており、



ン環の4位、5位、6位および7位の任意の位置に置換している)で示される2-アセチルベンソフラン誘導体またはその塩を還元せしめることを特徴とする一般式(II)：

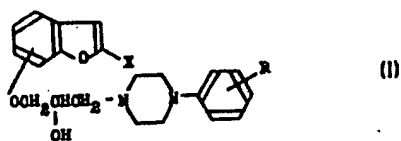


(式中、Rは前記と同じ)で示される2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペラジニル)プロボキシベンソフラン誘導体またはその塩の製法。



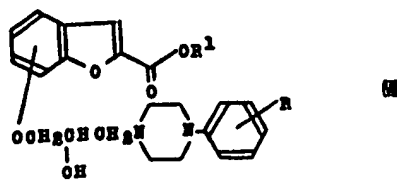
(式中、Rは前記と同じ)で示される2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペラジニル)プロボキシベンソフラン誘導体またはその塩の製法。

32 一般式(II)：

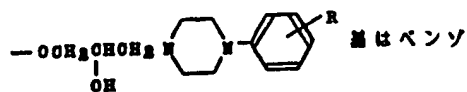


(式中、Xはアセチル基、カルバモイル基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基または1-ヒドロキシアシル基であり、Rは水素原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはハロゲン原子であって、

31 一般式(III)：

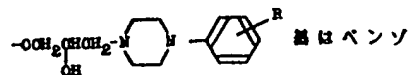


(式中、Rは水素原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはハロゲン原子であって、Rはピペラジニル基に対してオルト位、メタ位およびパラ位の任意の位置に置換し、



フラン環の4位、5位、6位および7位の任意の位置に置換している、R'は低級アルキル基である)で示されるベンソフラン誘導体またはその塩を加水分解せしめることを特徴とする一般式(III)：

Rはピペラジニル基に対してオルト位、メタ位およびパラ位の任意の位置に置換しており、



フラン環の4位、5位、6位および7位の任意の位置に置換している)で示される2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペラジニル)プロボキシベンソフラン誘導体またはその塩を有効成分とする降圧剤。

3 発明の詳細な説明

[発明の技術分野]

本発明は文献未記載の新規な2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペラジニル)プロボキシベンソフラン誘導体、その製造法およびそれを有効成分とする降圧剤に関する。

[従来技術]

ベンソフラン環を有する鎮痛薬用医薬の開発はすでに種々行なわれている。しかしながら、

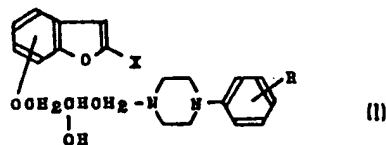
β 遮断作用のみならず α 遮断作用、 α_1 拮抗作用など複数の薬理作用を有し、かつ副作用の低減された降圧剤は未だかつてえられていない。

〔発明の目的〕

本発明者らは交感神経系受容体レベルでの拮抗薬に注目し、鋭意研究を重ねた結果、強力な α -アドレナリン遮断作用および α_1 拮抗作用を有し、かつ副作用のより低減された新規化合物である2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペラジニル)プロポキシベンゾフラン誘導体を見出し、本発明を完成した。

〔発明の構成〕

すなわち、本発明は一般式 (I)：

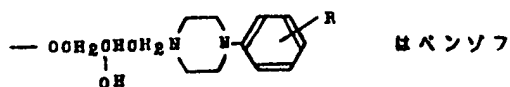


(式中、X はアセチル基、カルバモイル基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基または1-ヒドロキシエチル基であり、

しくはメチル基である。また R が低級アルコキシ基であるばあい、R はメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基またはイソプロポキシ基であり、とくに好ましくはメトキシ基である。R がハロゲン原子であるばあい、このましくはフッ素、塩素または臭素であり、とくに好ましくは塩素である。

また R はピペラジニル基に対して *o*-位、*m*-位および *p*-位のいずれの位置に置換していてもよいが、とくに *o*-位に置換しているものが好ましい。

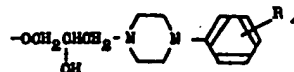
ベンゾフラン環に結合している置換基



ラン環4位、5位、6位および7位のいずれの位置に置換していてもよいが、とくに5位または7位に置換しているものが好ましい。

置換基 X としては、たとえばアセチル基、カルバモイル基、シアノ基、低級アルコキシカル

R は水素原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはハロゲン原子であって、R はピペラジニル基に対して *o*-位 (オルト位、以下同様)、*m*-位 (メタ位、以下同様) または *p*-位 (パラ位、以下同様) の任意の位置に置換し、



基はベンゾフラン環の4位、5位、6位および7位の任意の位置に置換している)で示される2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペラジニル)プロポキシベンゾフラン誘導体またはその塩、その製造法およびそれを有効成分とする降圧剤を提供する。

〔発明の実施態様〕

本発明において、上記“低級”の語は炭素数1ないし3の直鎖状または分枝鎖状の炭素鎖を意味する。したがって R が低級アルキル基であるばあい、R はメチル基、エチル基、*n*-プロピル基またはイソプロピル基であり、とくに好ま

ポニル基、カルボキシル基、1-ヒドロキシエチル基などがあげられる。化合物 (I) において、X が1-ヒドロキシエチル基やカルボキシル基のものは X がそれぞれアセチル基やカルバモイル基のものが生体内で代謝されて生じる活性代謝物でもある。

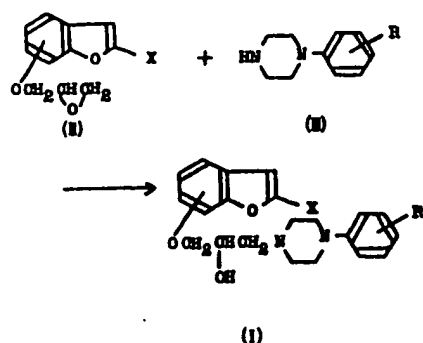
一般式 (I) で示される本発明の2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペラジニル)プロポキシベンゾフラン誘導体の塩は医薬として許容しうる酸または有機酸の塩であり、たとえば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、シュウ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸などがあげられる。

さらに本発明の2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペラジニル)プロポキシベンゾフラン誘導体は少なくとも1個の不斉炭素原子を有する (一般式 (I) において X が1-ヒドロキシエチル基のばいはいは2個) ので、本発明の化合物は各光学活性体および各光学活性体の混合物のすべてを含む。

本発明の化合物 (I) はつぎに示す第1~4の方

法によって製造される。

(第1方法)



(式中、XおよびRは前記と同じ)

本法は、2,3-エポキシプロポキシベンゾフラン誘導体(I)にN-フェニルピペラジン誘導体(II)またはその塩を付加させることを特徴とする目的化合物(II)の製造法である。

前記反応は通常有機溶媒中で化合物(I)に対し、等モル量ないし1.5倍モル量の化合物(II)を作用させることにより行なわれる。前記反応におい

て化合物(II)を鹽化付加塩の形で使用するばあいは、等モル量ないし1.5倍モル量の塩基、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリメチルアミン、トリエチルアミンなどと反応系に加える。用いる有機溶媒としては、たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミドなどがあげられる。

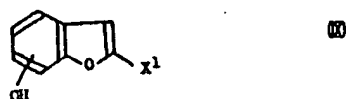
反応温度および反応時間はとくに制限されず、通常室温〜100℃程度の温度で15分〜10時間程度反応させればよい。

目的化合物(II)の単離、精製は通常の処理手段、たとえば蒸留による抽出、クロマトグラフィーによる分離、結晶化などによって行なえばよい。

前記第1方法の反応において出発原料として用いられる2,3-エポキシプロポキシベンゾフラン誘導体(I)はXがカルバモイル基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基またはカルボキシ

ル基であるばあいには、文献未記載の新規化合物である(Xがアセチル基のばあい：特公開第50-20063号明細書を参照；Xが1-ヒドロキシエチル基のばあい：特開昭第52-89865号明細書を参照)。

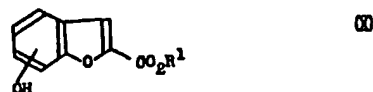
新規な2,3-エポキシプロポキシベンゾフラン誘導体(II)は、Xがカルボキシル基のばあいを除いて、一般式(III)：



(式中、X¹はアセチル基、カルバモイル基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基または1-ヒドロキシエチル基である)で示されるヒドロキシベンゾフラン誘導体(III)とエピクロロヒドリンとを反応すれば適宜の塩基(たとえば塩酸ピペリジン、ピペリジン、三弗

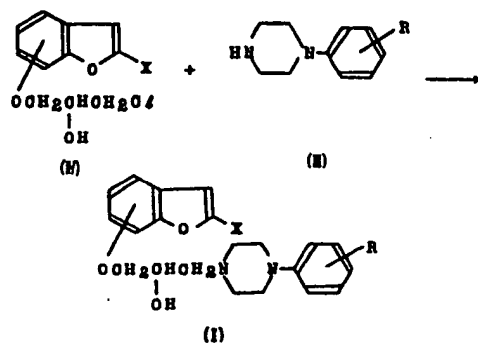
化元素など)の存在下に加熱還流することによりえられる。

Xがカルボキシル基のばあいは、一般式(IV)においてX¹が低級アルコキシカルボニル基である一般式(IV)：



(式中、R¹は低級アルキル基である)で示されるヒドロキシベンゾフラン誘導体とエピクロロヒドリンよりえられる2位が低級アルコキシカルボニル基で置換された2,3-エポキシプロポキシベンゾフラン誘導体を、適当な低級アルコール、たとえばメタノール、エタノールなどと水を溶媒として用い、等モル量〜1.3倍モル量の無機塩基たとえば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどを用いて通常−10℃ないし10℃、2〜30分間から5時間加水分解することによりえられる。

(第2方法)



(式中、XおよびRは前記と同じ)

本法は、3-クロロ -2-ヒドロキシ -プロポキシベンゾフラン誘導体(I)とN-フェニルピペラジン誘導体(II)またはその塩とを縮合させることを特徴とする目的化合物(III)の製造法である。

前記反応は通常有機溶媒中で化合物(I)に対し、等モル量ないし1.5倍モル量の化合物(II)を作用させることにより行なわれる。前記反応において化合物(II)を鹽付加塩の形で使用するばあいは、等モル量ないし1.5倍モル量の塩基、たとえば

目的化合物(III)の単離、精製は通常の処理手段、たとえば溶媒による抽出、クロマトグラフィーによる分離、結晶化などによって行なえばよい。

前記反応において出発原料として用いられる3-クロロ -2-ヒドロキシ -プロポキシベンゾフラン誘導体(I)はXがカルボイル基、シアノ基、低級アルコキシ基またはカルボキシル基であるばあいには、文献未記載の新規化合物である(Xがアセチル基のばあい：特公開第50-20062号明細書を参照；Xが1-ヒドロキシエチル基のばあい：特開昭第52-89865号明細書を参照)。

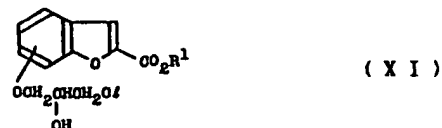
新規な3-クロロ -2-ヒドロキシ -プロポキシベンゾフラン誘導体(I)はXがカルボキシル基のばあいを除いて前記第1方法でえられた2,3-エポキシプロポキシベンゾフラン誘導体(IV)のクロロホルム溶液を濃塩酸と室温で50~1時間振とうすることによりえられる。

Xがカルボキシル基のばあいには、一般式(I)でXが低級アルコキシカルボニル基である一般式(XI)：

水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリメチルアミン、トリエチルアミンなどを反応系に加える。反応手段そのものについては、たとえば封管中で任意の有機溶媒を用いて化合物(I)と化合物(II)を加熱反応させるか、または任意の有機溶媒を用いて加熱還流するなどの反応手段が採用される。用いる有機溶媒としては、たとえばエタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、sec-ブタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミドなどが用いられる。

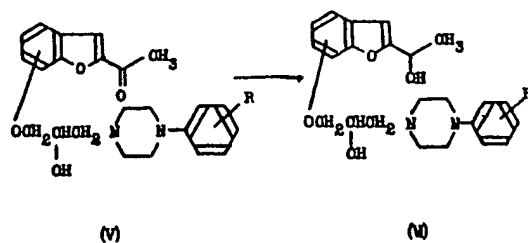
また反応温度および反応時間はとくに制限されず、通常50~150℃程度の温度で30分~15時間程度反応させればよい。

前記反応において、目的化合物(III)は塩酸塩の形で生成する。この塩はそのまま単離してもよく、あるいは水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどで処理して遊離塩基の形で単離してもよい。



(式中、R¹は前記と同じ)で示される3-クロロ -2-ヒドロキシ -プロポキシベンゾフラン誘導体を適当な低級アルコール、たとえばメタノール、エタノールなどと水を溶媒として用い、等モル量ないし10倍モル量の無機塩基を用い、通常20℃ないし80℃で30分間ないし3時間加水分解することによりえられる。

(第3方法)



(式中、Rは前記と同じ)

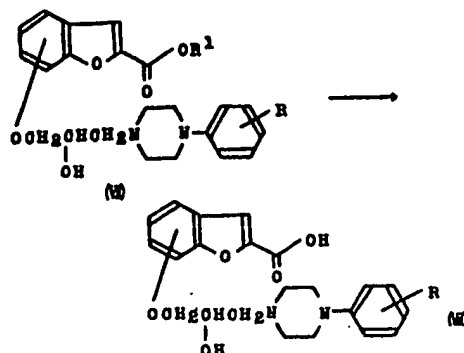
本法は、2-アセチルベンソフラン誘導体(Ⅳ)またはその塩を通常の還元剤を用いて還元することを特徴とする目的化合物(Ⅰ)の製造法である。

前記反応は通常有機溶媒中で化合物(Ⅳ)に対し任意の還元剤を等モル量ないし5倍モル量作用させることにより行なわれる。

用いる溶媒としては、たとえばメタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフランなどがあげられ、また用いる還元剤としては、たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、ジボランなどがあげられる。

反応温度および反応時間はとくに制限されず、通常-10~50℃程度の温度で15分~5時間程度反応させればよい。

目的化合物(Ⅰ)の単離、精製は通常の処理手段、たとえば溶媒による抽出、クロマトグラフィーによる分離、結晶化などによって行なえばよい。
(第4方法)



(式中、RおよびR'は前記と同じ)

本法は、2-アルコキシカルボニルベンソフラン誘導体(Ⅴ)またはその塩を加水分解することを特徴とする目的化合物(Ⅰ)の製造方法である。

前記反応は、通常水あるいは有機溶媒中で化合物(Ⅴ)を酸あるいはアルカリで処理することにより行なわれる。

用いる溶媒としては、たとえば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、プロパノール、ジオキサン、テトラヒドロフランなどがあげられ、用いる酸としてはたとえば塩酸、硫

酸、硝酸などがあげられ、また用いるアルカリとしてはたとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウムなどがあげられる。

反応温度および反応時間はとくに制限されず、通常20~100℃程度の温度で15分~5時間程度反応させればよい。

目的化合物(Ⅰ)の単離、精製は通常の処理手段、たとえば溶媒による抽出、クロマトグラフィーによる分離、結晶化などによって行なえばよい。

酸を用いて加水分解を行なったばあいはそのまま用いた酸の塩として目的化合物を単離すればよく、アルカリを用いて加水分解を行なったばあいは、一たん中和して目的物を遊離塩基としたのち、適当な試薬あるいは有機酸の塩として目的物を単離する。

[発明の効果]

本発明の化合物(Ⅰ)はすぐれたα遮断作用(試験例(1)を参照)およびα拮抗作用(試験例(12)を参照)を有しており、哺乳動物において心拍

数の増加を伴わない、すなわち降圧時に頻脈を生じにくいすぐれた抗高血圧活性(試験例(3)を参照)と冠血流量の増大(試験例(4)を参照)とを発現せしめる。したがって、本発明の化合物(Ⅰ)は副作用の少ないすぐれた血圧降下剤として使用できる。

さらに本発明の化合物(Ⅰ)は狭心症の治療剤、末梢循環改善剤、脳循環改善剤としても有効である。

[発明の産業上の利用可能性]

本発明の化合物(Ⅰ)を臨床に用いる際は、遊離塩基としてまたは前記の医薬として許容しうる鹽との付加塩として、通常静注または経口投与される。投与量は成人に対して静注のはあいには0.1~50mg/1回を1日数回に分けて、経口のはあいには10~200mg/1回を1日1~3回にわけて行なうのが適当である。

つぎに本発明を参考例、実施例および試験例をあげて説明するが、本発明はもとよりこれらにのみ限定されるものではない。

参考例および実施例中の生成物の物理化学的性質を示す記号のうちmpは融点、Analは元素分析値、IRは赤外線吸収スペクトル、NMRは核磁気共鳴スペクトル、MSは質量スペクトルをそれぞれ意味する。結晶型の後に記す溶媒は再結晶溶媒を示す。

(参考例1)

(2-カルバモイル-7-(2,3-エポキシプロポキシ)ベンゾフランの製造)

2-カルバモイル-7-ヒドロキシベンゾフラン 17.7g をエピクロルヒドリン 200ml に加熱溶解し、過酸ピペリジン 0.5g を加えたのち、3時間還流攪拌した。ついで減圧下にエピクロルヒドリンを留去し、残渣にメタノール 50ml を加えて生成物を洗浄濾取した。

収量: 23g (定量的)

mp: 198~200℃、無結晶性粉末(エタノール)

Anal: $C_{12}H_9NO_4$ として

実測値(%): C 61.76 H 4.81

N 5.88

計算値(%): C 61.80 H 4.75

N 6.01

IR $_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3450, 3150, 1700,

MS m/e : 233 (M^+), 203, 190, 177, 161

(参考例2)

(2-カルバモイル-6-(2,3-エポキシプロポキシ)ベンゾフランの製造)

2-カルバモイル-6-ヒドロキシベンゾフランを用いたほかは参考例1と同様に反応を行なった。えられた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 250g、溶出溶媒: エタノール: クロロホルム=2:100)にて精製した。

収量: 20g (86%)

mp: 136~137℃、無色針状品(エタノール)

Anal: $C_{12}H_9NO_4$ として

実測値(%): C 61.69 H 4.84,

N 5.83

計算値(%): C 61.80 H 4.75,

N 6.01

IR $_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3450, 3150, 1680

MS m/e : 233 (M^+), 203, 190, 177, 161

(参考例3)

(2-カルバモイル-5-(2,3-エポキシプロポキシ)ベンゾフランの製造)

2-カルバモイル-5-ヒドロキシベンゾフランを用いたほかは参考例2と同様にして目的物をえた。

収量: 19.3g (83%)

mp: 153~155℃、無色針状品(エタノール)

Anal: $C_{12}H_9NO_4$ として

実測値(%): C 61.73 H 4.67,

N 6.05

計算値(%): C 61.80 H 4.75,

N 6.01

IR $_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3450, 3150, 1670

MS m/e : 233 (M^+), 203, 190, 177, 161

(参考例4)

(2-シアノ-7-(2,3-エポキシプロポキシ)ベンゾフランの製造)

2-シアノ-7-ヒドロキシベンゾフラン 15.9g をエピクロルヒドリン 50 ml に加熱溶解

し、塩酸ピペリジン 0.5 gを加えてから、2時間加熱還流した。ついで減圧下にエビクロルヒドリンを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル250g、溶出溶媒：ベンゼン：酢酸エチル=95：5）により精製した。

収量：12.9g（65%）

mp：78～80℃、無色プリズム晶（ベンゼン：ヘキサン=5：1）

Anal：C₁₂H₉NO₂として

実測値（%）：C 72.14、H 4.58、
N 6.85

計算値（%）：C 72.35、H 4.55、
N 7.03

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 2250

MS m/e：215（M⁺）、185、172、
159

（参考例5）

（2-シアノ-6-（2,3-エポキシプロポキシ）ベンゾフランの製造）

ルムを水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち、減圧下ろ過を留去した。えられた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：2%エタノール-クロロホルム）で精製し、目的物をえた。

収量：2.2g（83%）

mp：163～164℃、無色結晶性粉末（酢酸エチル）

Anal：C₁₂H₉ClNO₂として

実測値（%）：C 53.21、H 4.56、
N 4.98、Cl 13.25

計算値（%）：C 53.43、H 4.45、
N 5.19、Cl 13.17

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3100～3600、1660

MS m/e：269（M⁺）、271、180
177、161

（参考例7）

（2-カルバモイル-6-（3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ）ベンゾフランの製造）

参考例2でえた2-カルバモイル-6-（2,3-

2-シアノ-6-ヒドロキシベンゾフランを用いたほかは参考例と同様にして目的物をえた。

収量：13.9g（70%）

mp：90～92℃、無色プリズム晶（ベンゼン：n-ヘキサン=5：1）

Anal：C₁₂H₉NO₂として

実測値（%）：C 72.07、H 4.63、
N 7.14

計算値（%）：C 72.35、H 4.55、
N 7.03

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 2250

MS m/e：205（M⁺）、185、172、
159

（参考例6）

（2-カルバモイル-7-（3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ）ベンゾフランの製造）

参考例1でえた2-カルバモイル-7-（2,3-エポキシプロポキシ）ベンゾフラン 2.3gをクロロホルム 70mlに溶解し、濃硫酸 15mlを加えて室温下に15分間激しく攪拌した。クロロホ

エポキシプロポキシ）ベンゾフランを用いたほかは参考例6と同様にして目的物をえた。

収量：2.1g（79%）

mp：109～110℃、無色結晶性粉末（酢酸エチル）

Anal：C₁₂H₉ClNO₂として

実測値（%）：C 53.27、H 4.34、
N 5.08、Cl 13.35

計算値（%）：C 53.43、H 4.45、
N 5.19、Cl 13.17

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3100～3600、1665

MS m/e：269（M⁺）、271、233
177、161

（参考例8）

（2-カルバモイル-5-（3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ）ベンゾフランの製造）

参考例3でえた2-カルバモイル-5-（2,3-エポキシプロポキシ）ベンゾフランを用いたほかは参考例6と同様にして目的物をえた。

収量：2.0g（75%）

mp: 136~138℃、無色結晶性粉末（酢酸エチル）

Anal: $C_{12}H_{15}ClNO_4$ として

実測値(%) : C 54.33、H 4.31、
N 5.12、Cl 13.38

計算値(%) : C 54.43、H 4.45、
N 5.19、Cl 13.17

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3100~3600、1680

MS m/e : 269 (M^+)、271、177、
161

(参考例9)

(7-(2,3-エポキシプロポキシ)-2-エトキシカルボニルベンゾフランの製造)

2-エトキシカルボニル-7-ヒドロキシベンゾフラン20.6gをエピクロルヒドリン200mlに加熱溶解し、過酸ピバリオン0.5gを加えたのち、5時間連続攪拌した。ついで減圧下にエピクロルヒドリンを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン：塩化メチレン=1：1）で精製して無色

油状の目的物をえた。

収量：23.6g (90%)

Anal: $C_{12}H_{15}O_5$ として

実測値(%) : C 64.02、H 5.43

計算値(%) : C 64.11、H 5.38

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1725

MS m/e : 262 (M^+)、231、220、
207、179

(参考例10)

(7-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)-2-エトキシカルボニルベンゾフランの製造)

参考例9でえられた7-(2,3-エポキシプロポキシ)-2-エトキシカルボニルベンゾフラン2.6g(0.01モル)をクロロホルム15mlに溶解し、過酸ピバリオン2mlを加えて室温下に15分間激しく攪拌した。クロロホルム層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち、減圧下残渣を留去した。えられた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン：塩化メチレン=1：3）で精製して目的物をえた。

収量：2.1g (70%)

mp: 95~97℃、無色針状晶（n-ヘキサン：エーテル=1：1）

Anal: $C_{12}H_{15}ClO_5$ として

実測値(%) : C 58.03、H 5.11、
Cl 11.97

計算値(%) : C 58.28、H 5.03、
Cl 11.89

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3400、1720

MS m/e : 300、298 (M^+)、219、
205、180、178、149

(参考例11)

(2-カルボキシ-7-(2,3-エポキシプロポキシ)ベンゾフランの製造)

参考例9でえた7-(2,3-エポキシプロポキシ)-2-エトキシカルボニルベンゾフラン2.6g(0.01モル)をエタノール10mlに溶解し、氷冷攪拌下に水酸化カリウム0.9g(0.012モル)のエタノール溶液5mlを滴下した。そのまま3時間攪拌したのち2NHClにて

反応液を中和して反応を終了した。減圧下に残渣を留去し、えられた残渣をクロロホルム30mlで抽出した。クロロホルム層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち、減圧下クロロホルムを留去し、結晶性の残渣をえた。これをエーテル-n-ヘキサン(4：1)の混合溶媒より再結晶して目的物をえた。

収量：1.8g (77%)

mp: 117~119℃、無色結晶性粉末

Anal: $C_{12}H_{15}O_5$ として

実測値(%) : C 61.42、H 4.37

計算値(%) : C 61.54、H 4.30

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3250~3600、2400~2750、1710

MS m/e : 234 (M^+)、202、180、
178

(参考例12)

(2-カルボキシ-7-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)ベンゾフランの製造)

参考例10でえられた7-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)-2-エトキシカルボニル

ベンゾフラン3gを10%エタノール性水酸化ナトリウム 10ml に溶解し、50℃にて30分間反応させた。10%塩酸で中和し、減圧下に溶媒を留去し、えられた残渣をクロロホルム 30ml で抽出した。クロロホルム溶液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち、減圧下にクロロホルムを留去した。えられた固形物をベンゼン-エーテル(4:1)で再結晶して目的物を得た。

収量: 2.5g (91%)

mp: 102~103℃

Anal: $C_{12}H_{11}ClO_2$ として

実測値(%): C 53.01、H 4.19、
Cl 13.20

計算値(%): C 53.23、H 4.07、
Cl 13.12

IR ν_{max}^{KBr} : 3250~3600、2400~2750、1700

MS m/e : 272、270 (M^+)、235、
159

(実施例1)

(第1方法による)

(2-アセチル-7-(3-(4-フェニルピペ

ラジニル)-2-ヒドロキシプロポキシ)ベンゾフランおよびその塩の製造)

2-アセチル-7-(2,3-エポキシプロポキシ)ベンゾフラン 1.2g (0.005モル)をジオキサン5ml に溶解し、ついで1-フェニルピペラジン 0.9g (0.0055モル)を加え、1.5時間加熱還流した。反応後減圧下に溶媒を留去し、残渣をエーテルと石油エーテルにより結晶化させた。

収量: 1.9g (94%)

mp: 79~81℃、(無色結晶性粉末)

Anal: $C_{22}H_{21}N_2O_4$ として

実測値(%): C 69.89、H 6.75、
N 7.32

計算値(%): C 70.03、H 6.64、
N 7.10

IR ν_{max}^{KBr} : 3100~3600、1680

NMR δ ($CDCl_3$): 2.48 ~ 2.90

(5H, m) 2.53 (3H, s) 2.95 ~
3.17 (5H, m)、4.10 (3H, br.s)、

6.51 ~ 7.12 (8H, m)、7.10
(1H, s)

MS m/e : 394 (M^+)、175、161、
132

かくしてえられた遊離塩基 1.7g をエタノール 10ml に加熱溶解し、熱時等容量の濃塩酸を加えた。ついで減圧下エタノールを留去し、えられた残渣をエタノールと少量のエーテルから結晶化させた。

収量: 1.4g (70%)

mp: 178~180℃ (無色結晶性粉末)

IR ν_{max}^{KBr} : 3250、2300~2750、1680

MS m/e : 394 (M^+)、175、161、
132、120

(実施例2)

(第1方法による2-アセチル-7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)プロポキシ)ベンゾフランおよびその塩の製造)

原料として2-アセチル-7-(2,3-エポキシプロポキシ)ベンゾフラン 1.2g (0.005モル)と1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン 1.1g (0.0055モル)を用いたほかは実施例1と同様に反応を行なった。えられた濃縮残渣を酢酸エーテルにより結晶化させた。

収量: 1.9g (91%)

mp: 117~119℃、(無色結晶性粉末)

Anal: $C_{24}H_{25}N_2O_5$ として

実測値(%): C 67.65、H 6.62、
N 6.54

計算値(%): C 67.90、H 6.65、
N 6.60

IR ν_{max}^{KBr} : D 50、1680

NMR δ ($CDCl_3$): 2.50 ~ 2.84

(6H, m) 2.53 (3H, s) 2.85
~ 3.10 (4H, m)、3.10 ~ 3.54
(1H, br.s)、3.74 (3H, s)、
4.12 (3H, br.s) 6.54 ~ 7.10
(7H, m)、7.16 (1H, s)

MS m/e : 424 (M^+)、231、205、
190、176、161

かくしてえられた遊離塩基 1.9g をエタノール 20ml に加熱溶解し、飽和等量の酢酸を加えたのち冷却して遊離塩基をえた。

収量 : 1.8g (82%)

mp : 215~218°C、(無色結晶性粉末)

$I R_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3150~3600、2100~2800、1670

MS m/e : 424 (M^+)、205、190、
176、161、149

(実施例 2b)

(第2方法による2-アセチル-7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)プロポキシ)ベンゾフランの製造)

2-アセチル-7-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)ベンゾフラン 1.3g (0.005モル)と1-(2-メトキシフェニル)ピペラジニ 1.1g (0.0055モル)をジオキサソ 10ml に溶解し、6時間加熱還流した。反応後、2N

水酸化ナトリウム水溶液を加えて目的物を遊離塩基としたのち、クロロホルムで抽出した。抽出液マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮を留去してえられた残液を酢酸エチルにより結晶化させた。収率 : 1.5g (73%)

物理化学的性質は実施例 2a と同じであった。

(実施例 3)

(第1方法による2-アセチル-7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジニル)プロポキシ)ベンゾフランおよびその塩の製造)

2-アセチル-7-(2,3-エポキシプロポキシ)ベンゾフラン 1.2g (0.005モル)をエタノール 3ml に加え、ついで1-(4-メトキシフェニル)ピペラジニ遊離塩基 1.3g (0.0055モル)、トリエチルアミン 0.56g (0.0055モル)およびエタノール 2ml の懸濁混合物を加え、1.5時間加熱還流した。反応後減圧下に濃縮を留去し、残液に酢酸エチルを加えて結晶化させた。

収量 : 1.2g (57%)

mp : 117~119°C (淡黄色結晶性粉末)

Anal : $C_{24}H_{28}N_2O_5$ として

実測値 (%) : C 67.71、H 6.73、
N 6.66

計算値 (%) : C 67.90、H 6.65、
N 6.60

$I R_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3100~3600、1675

NMR δ ($CDCl_3$) : 2.47 ~ 2.85

(6H, s) 2.52 (3H, s) 2.87 ~
3.07 (4H, m)、3.62 (3H, s)、
4.10 (3H, br. s)、6.50 ~ 7.08
(7H, m)、7.19 (1H, s)

MS m/e : 424 (M^+)、205、176、
161

かくしてえられた遊離塩基 0.9g をエタノール 10ml に加熱溶解し、飽和等量の酢酸を加えたのち、冷却して遊離塩基をえた。

収量 : 0.9g (90%)

mp : 173~175°C、(淡黄色結晶性粉末)

$I R_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3250、2150~2800、1680

MS m/e : 424 (M^+)、205、176、
161

(実施例 4a)

(第1方法による2-アセチル-6-(2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)プロポキシ)ベンゾフランおよびその塩の製造)

原料として2-アセチル-6-(2,3-エポキシプロポキシ)ベンゾフラン 1.2g (0.005モル)と1-(2-メトキシフェニル)ピペラジニ 1.1g (0.0055モル)を用いたほかは実施例 1と同様に反応を行なった。えられた遊離塩基を酢酸エチルにより結晶化させた。

収量 : 1.8g (86%)

mp : 114~116°C (淡黄色結晶性粉末)

Anal : $C_{24}H_{28}N_2O_5$ として

実測値 (%) : C 67.78、H 6.74、
N 6.65

計算値 (%) : C 67.90、H 6.65、

N 6.80

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3500, 3150, 1675

NMR δ (CDCl₃): 2.47 ~ 2.85
 (6H, m), 2.49 (3H, s),
 2.90 ~ 3.17 (4H, m), 3.45
 (1H, br. s), 3.72 (3H, s),
 3.84 ~ 4.13 (3H, m), 6.59 ~
 6.75 (4H, m) 6.76 ~ 6.94 (2H,
 m), 7.14 (1H, s), 7.18 (1H,
 d, J = 8 Hz)

MS m/e : 424 (M⁺), 205, 190,
 176, 161

かくしてえられた遊離塩基 1.7g をエタノール 20ml に加熱溶解し、熱時等量の濃塩酸を加えたのち冷却して塩酸塩をえた。

収量: 1.6g (78%)

mp: 122 ~ 125°C (淡黄色結晶性粉末)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3150 ~ 3600, 2350 ~ 2800,
 1675

MS m/e : 424 (M⁺), 205, 190,

mol) と 1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン 1.1g (0.0055 mol) を用いたほかは実施例 1 と同様に反応を行なった。えられた濃縮残渣を酢酸エチルにより結晶化させた。

収量: 2g (94%)

mp: 138 ~ 140°C (無色結晶性粉末)

Anal: C₂₄H₂₈N₂O₅ として

実測値 (%): C 67.74, H 6.69,

N 6.51

計算値 (%): C 67.90, H 6.65,

N 6.80

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3450, 1680

NMR δ (CDCl₃): 2.42 ~ 2.81
 (6H, m) 2.45 (3H, s) 2.87
 (3.85 ~ 4.12 (3H, m))
 ~ 3.08 (4H, m), 3.70 (3H, s)
 6.59 ~ 6.87, (6H, m) 7.15 (1
 H, s), 7.26 (1H, d, J = 8 Hz)
 MS m/e : 424 (M⁺), 205, 190,

176, 161

かくしてえられた遊離塩基 1.9g をエタノール

176, 161

(実施例 4b)

(第 2 方法による 2-アセチル-6-(2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン)プロポキシ)ベンゾフランの製造)

原料として 2-アセチル-6-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)ベンゾフラン 1.3g (0.005 mol) と 1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン 1.1g (0.0055 mol) を用いたほかは実施例 2b と同様に反応を行なった。えられた濃縮残渣を酢酸エチルにより結晶化させた。収量 1.5g (70%) 物理化学的性質は実施例 4a と同じであった。

(実施例 5a)

(第 1 方法による 2-アセチル-5-(2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)ピペラジン)プロポキシ)ベンゾフランの製造)

原料として 2-アセチル-5-(2,3-エポキシプロポキシ)ベンゾフラン 1.2g (0.005

mol) と 1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン 20ml に加熱溶解し、熱時等量の濃塩酸を加えたのち冷却して塩酸塩をえた。

収量: 1.8g (82%)

mp: 184 ~ 186°C (無色結晶性粉末)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3200 ~ 3600, 2150 ~ 2800,
 1665

MS m/e : 424 (M⁺), 205, 191,
 150

(実施例 5b)

(第 2 方法による 2-アセチル-5-(2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)ピペラジン)プロポキシ)ベンゾフランの製造)

原料として 2-アセチル-5-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)ベンゾフラン 1.3g (0.005 mol) と 1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン 1.1g (0.0055 mol) を用いたほかは実施例 2b と同様に反応を行なった。えられた濃縮残渣を酢酸エチルにより結晶化させた。収量: 1.5g (70%)

物理化学的性質は実施例 5a と同じであった。

(実施例6a)

(第1方法による2-アセチル-7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メチルフェニル)ピペラジニル)プロポキシ)ベンゾフランの製造)

原料として2-アセチル-7-(2,3-エポキシプロポキシ)ベンゾフラン 1.2g (0.005モル)と1-(2-メチルフェニル)ピペラジン塩酸塩 1.2g (0.0055モル)を用いたほかは実施例3と同様に反応を行なった。えられた鹽酸残塩を酢酸エチルと石油エーテルにより結晶化させた。

収量: 1.2g (58%)

mp: 88~91℃ (淡黄色結晶性粉末)

Anal: $C_{24}H_{28}N_2O_4$ として

実測値(%): C 70.32, H 6.98, N 6.69

計算値(%): C 70.58, H 6.91, N 6.66

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3100~3600, 1680

ドロキシ-3-(4-(2-メチルフェニル)ピペラジニル)プロポキシ)ベンゾフランの製造)

原料として2-アセチル-7-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)ベンゾフラン 1.3g (0.005モル)と1-(2-メチルフェニル)ピペラジン 1.0g (0.0055モル)を用いたほかは実施例2bと同様に反応を行なった。えられた鹽酸残塩を酢酸エチルと石油エーテルにより結晶化させた。収量: 1.3g (85%)

物理化学的性質は実施例6aと同じであった。

(実施例7)

(第1方法による2-アセチル-7-(3-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジニル)-2-ヒドロキシプロポキシ)ベンゾフランおよびその塩の製造)

原料として2-アセチル-7-(2,3-エポキシプロポキシ)ベンゾフラン 1.2g (0.005モル)と1-(3-クロロフェニル)ピペラジン塩酸塩 1.4g (0.0055モル)を用いたほかは

NMR δ ($CDCl_3$): 2.24 (3H, s), 2.49~2.80 (6H, m), 2.54 (3H, s), 2.81~2.94 (4H, m), 2.96~3.42 (1H, br. s), 4.13 (3H, br. s), 6.71~7.03 (7H, m), 7.22 (1H, s)

MS m/e : 408 (M^+), 288, 219, 189, 176, 161

かくしてえられた遊離塩基 1.1g をエタノール 10ml に加熱溶解し、熱時等量の濃塩酸を加えたのち減圧下に溶媒を留去した。えられた残塩をエタノールとエーテルにより結晶化させた。

収量: 1.05g (81%)

mp: 159~161℃ (淡黄色結晶性粉末)

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3200~3600, 2200~2800, 1680

MS m/e : 408 (M^+), 189, 176, 161

(実施例6b)

(第2方法による2-アセチル-7-(2-ヒ

実施例3と同様に反応を行なった。えられた鹽酸残塩を酢酸エチルと石油エーテルにより結晶化させた。

収量: 1.1g (52%)

mp: 104~106℃ (淡黄色結晶性粉末)

Anal: $C_{24}H_{28}ClN_2O_4$ として

実測値(%): C 64.08, H 5.81, Cl 8.54, N 6.37

計算値(%): C 64.40, H 5.88, Cl 8.27, N 6.53

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3100~3600, 1680

NMR δ ($CDCl_3$): 2.42~2.85 (6H, m), 2.52 (3H, s), 2.98~3.22 (4H, m), 4.11 (3H, br. s), 6.45~6.66 (3H, m), 6.70~7.04 (4H, m), 7.20 (1H, s)

MS m/e : 428 (M^+), 430, 209, 211, 176, 161

かくしてえられた遊離塩基 1g をエタノール

10ml に加熱溶解し、熱時等量の濃硫酸を加えたのち減圧下ろ液を留去した。えられた残渣をエタノールとエーテルにより結晶化させた。

収量：1g (85%)

mp: 203~205℃ (淡黄色結晶性粉末)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3300, 2300~2800, 1680

MS m/e : 428 (M^+), 430, 200, 211, 178, 161

(実施例 8a)

(第1方法による2-カルバモイル-7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)プロポキシ)ベンゾフランの製造)

2-カルバモイル-7-(2,3-エポキシプロポキシ)ベンゾフラン 1.2g (0.005モル)をエタノール 15ml に溶解し、ついで1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン 1.1g

(0.0055モル)を加え、2時間加熱還流した。反応後減圧下にろ液を留去し、えられた残渣をクロロホルムと石油エーテルにより結晶化させ

ンの製造)

2-カルバモイル-7-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)ベンゾフラン 1.3g (0.005モル)と1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン 1.1g (0.0055モル)をジオキサン 10ml とエタノール 10ml の混合溶媒に溶解し、7時間加熱還流した。反応後、2N水酸化ナトリウム水溶液を加えて目的物を遊離塩基としたのち、クロロホルムで抽出した。遊離マグネシウムにて乾燥し、減圧下ろ液を留去してえられる残渣をクロロホルムと石油エーテルにより結晶化させた。収量：1.0g (75%)

物理化学的性質は実施例 8a と同じであった。

(実施例 9)

(第1方法による2-カルバモイル-7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジニル)プロポキシ)ベンゾフランの製造)

2-カルバモイル-7-(2,3-エポキシプロポキシ)ベンゾフラン 1.2g (0.005モル)を

た。

収量：1.90 (91%)

mp: 166~168℃ (無色結晶性粉末)

Anal: $C_{28}H_{27}N_3O_5$ として

実測値(%): C 64.73, H 6.58, N 9.77

計算値(%): C 64.92, H 6.40, N 9.88

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3050~3600, 1685

NMR δ ($CDCl_3$): 2.46 ~ 2.84

(6H, m), 2.84 ~ 3.10 (4H, m)

3.71 (3H, s), 4.09 (3H, br, s) 6.58 ~ 6.82 (5H, m), 6.88

~ 7.00 (2H, m) 7.20 (1H, s)

MS m/e : 425 (M^+), 407, 205, 190, 177, 161

(実施例 8b)

(第2方法による2-カルバモイル-7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)プロポキシ)ベンゾフラ

エタノール 15ml にとり、ついで1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン遊離塩基 1.3g (0.0055モル)、トリエチルアミン 0.58g (0.0055モル)およびエタノール 5ml の懸濁物を加えて2時間加熱還流した。反応後減圧下にろ液を留去し、えられた残渣を酢酸エチルで抽出し、水洗して硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下ろ液を留去しえられた残渣をクロロホルムと石油エーテルから結晶化させた。

収量：1.4g (87%)

mp: 181~183℃ (無色結晶性粉末)

Anal: $C_{28}H_{27}N_3O_5$ として

実測値(%): C 64.69, H 6.60, N 10.05

計算値(%): C 64.92, H 6.40, N 9.88

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3050~3600, 1655

NMR δ ($CDCl_3$): 2.45 ~ 2.83

(6H, m), 2.87 ~ 3.05 (4H, m)

3.70 (3H, s), 4.05 (3H, br, s)

8), 5.60 ~ 6.00 (br.s), 6.52 ~ 6.71 (5H, s), 6.85 ~ 6.95 (2H, s), 7.15 (1H, s)
 MS m/e: 425 (M⁺), 407, 205, 190, 177, 161

(実施例10a)

(第1方法による2-カルバモイル-6-(2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)プロポキシ)ベンゾフランの製造)

2-カルバモイル-6-(2,3-エポキシプロポキシ)ベンゾフラン 1.2g (0.005モル)と1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン 1.1g (0.0055モル)を用いたほかは実施例8aと同様にして目的物をえた。

収量: 2.0g (93%)

mp: 152 ~ 154°C (無色結晶性粉末)

Anal: C₂₈H₂₇N₃O₅として

実測値(%): C 64.73, H 6.55, N 9.74

計算値(%): C 64.92, H 6.40, N 9.68

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3400, 3200, 1655

NMR δ (CDCl₃): 2.55 ~ 3.10 (10H, s), 3.75 (3H, s), 3.86 ~ 4.10 (3H, s), 6.70 (br.s), 6.80 ~ 6.87 (6H, s), 7.20 (H-1, s), 7.29 (1H, d, J=8 Hz)

MS m/e: 425 (M⁺), 407, 205, 190, 177, 161, 150

(実施例10b)

(第2方法による2-カルバモイル-6-(2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)プロポキシ)ベンゾフランの製造)

2-カルバモイル-6-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)ベンゾフラン 1.3g (0.005モル)と1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン 1.1g (0.0055モル)を用いたほ

かは実施例8bと同様にして目的物をえた。収量: 1.5g (70%)

物理化学的性質は実施例10aと同じであった。

(実施例11a)

(第1方法による2-カルバモイル-5-(2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)プロポキシ)ベンゾフランの製造)

2-カルバモイル-5-(2,3-エポキシプロポキシ)ベンゾフラン 1.2g (0.005モル)と1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン 1.1g (0.0055モル)を用いたほかは実施例8aと同様にして目的物をえた。

収量: 1.9g (88%)

mp: 189 ~ 191°C (無色結晶性粉末)

Anal: C₂₈H₂₇N₃O₅として

実測値(%): C 64.76, H 6.58, N 9.94

計算値(%): C 64.92, H 6.40,

N 9.68

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3400, 3200, 1680

NMR δ (CDCl₃): 2.50 ~ 3.12 (10H, s), 3.75 (3H, s), 3.86 ~ 4.17 (3H, s), 5.75 ~ 6.50 (br.s), 6.85 ~ 6.96 (6H, s), 7.21 (1H, s), 7.17 (1H, d, J=8 Hz)

MS m/e: 425 (M⁺), 278, 233, 220, 205, 191, 177, 162, 150

(実施例11b)

(第2方法による2-カルバモイル-5-(2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)プロポキシ)ベンゾフランの製造)

2-カルバモイル-5-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)ベンゾフラン 1.3g (0.005モル)と1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン 1.1g (0.0055モル)を用いたほかは実

例8bと同様にして目的物をえた。収量：

1.5g (70%)

物理化学的性質は実施例11aと同じであった。

(実施例12)

(第1方法による2-カルバモイル-7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メチルフェニル)ピペラジニル)プロポキシ)ベンゾフランの製造)

2-カルバモイル-7-(2,3-エポキシプロポキシ)ベンゾフラン 1.2g (0.005モル)と1-(2-メチルフェニル)ピペラジン塩酸塩 1.2g (0.0055モル)を用いたほかは実施例9と同様に反応を行なった。えられた固体残渣を酢酸エチルと石油エーテルにより結晶化させた。

収量：1.2g (60%)

mp: 94~97℃ (無色結晶性粉末)

Anal: $C_{28}H_{27}N_3O_4$ として

実測値(%) : C 67.51、H 6.72、

1.1g (0.0055モル)を用いたほかは実施例9と同様にして反応を行なった。えられた残渣を酢酸エチルとエーテルから結晶化させた。

収量：1.4g (66%)

mp: 86~87℃ (無色結晶性粉末)

Anal: $C_{28}H_{27}N_3O_4$ として

実測値(%) : C 67.26、H 6.81、

N 10.13

計算値(%) : C 67.46、H 6.65、

N 10.26

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} : 3450, 3150, 1660$

$NMR \delta (CDCl_3) : 2.24 (3H, s),$

$2.45 \sim 3.00 (9H, m), 3.64 \sim$

$3.74 (1H, m), 3.91 \sim 4.25$

$(3H, m), 6.25 (br. s), 6.65$

$\sim 7.05 (6H, m), 7.21 (1H, s)$

$7.20 (1H, d, J=8Hz)$

$MS m/e : 409 (M^+), 269, 233,$

189, 177, 161

(実施例14)

N 10.04

計算値(%) : C 67.46、H 6.65、

N 10.26

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} : 3050 \sim 3600, 1665$

$NMR \delta (CDCl_3) : 2.15 (3H, s)$

$2.40 \sim 2.85 (10H, m), 3.92 \sim$

$4.23 (3H, m), 5.80 \sim 6.30 (br.$

$s), 6.55 \sim 6.98 (7H, m),$

$7.14 (1H, s)$

$MS m/e : 409 (M^+), 390, 269,$

233, 220, 203, 190, 187,

161

(実施例13)

(第1方法による2-カルバモイル-6-(2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メチルフェニル)ピペラジニル)プロポキシ)ベンゾフランの製造)

2-カルバモイル-6-(2,3-エポキシプロポキシ)ベンゾフラン 1.2g (0.005モル)と1-(2-メチルフェニル)ピペラジン塩酸塩

(第1方法による2-カルバモイル-7-(3-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジニル)-2-ヒドロキシプロポキシ)ベンゾフランの製造)

2-カルバモイル-7-(2,3-エポキシプロポキシ)ベンゾフラン 1.2g (0.005モル)と1-(3-クロロフェニル)ピペラジン塩酸塩 1.4g (0.0055モル)を用いたほかは実施例9と同様にして反応を行なった。反応液を濃縮してえられた結晶を水洗、乾燥して酢酸エチルより再結晶した。

収量：1.1g (52%)

mp: 141~144℃ (無色結晶性粉末)

Anal: $C_{28}H_{24}ClN_3O_4$ として

実測値(%) : C 61.22、H 5.64、

N 9.57、Cl 8.46

計算値(%) : C 61.47、H 5.59、

N 9.78、Cl 8.27

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} : 3050 \sim 3600, 1660$

$NMR \delta (CDCl_3) : 2.35 \sim 2.80$

(6H, s), 2.82 ~ 3.07 (4H, s)
 3.95 ~ 4.05 (3H, s), 6.38 ~
 6.97 (7H, s), 7.13 (1H, s)
 MS m/e: 429 (M⁺), 269, 233,
 220, 209, 190, 177, 161

(実施例15)

(第1方法による2-シアノ-7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)プロポキシ)ベンゾフランおよびその塩の製造)

2-シアノ-7-(2,3-エポキシプロポキシ)ベンゾフラン 1.1g (0.005モル)と1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン 1.1g (0.0055モル)を用いたほかは実施例1と同様に反応を行なった。えられた残物を酢酸エチルと石油エーテルにより結晶化させた。

収量: 1.3g (85%)
 mp: 109 ~ 111°C (無色結晶性粉末)
 Anal: C₂₈H₂₈N₂O₄として
 実測値(%): C 67.65, H 6.27,

(実施例16)

(第1方法による2-シアノ-8-(2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)プロポキシ)ベンゾフランおよびその塩の製造)

2-シアノ-8-(2,3-エポキシプロポキシ)ベンゾフラン 1.1g (0.005モル)と1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン 1.1g (0.0055モル)を用いたほかは実施例1と同様に反応を行なった。えられた残物をエーテルと石油エーテルにより結晶化させた。

収量: 1.8g (88%)
 mp: 104 ~ 105°C (無色結晶性粉末)
 Anal: C₂₈H₂₈N₂O₄として
 実測値(%): C 67.71, H 6.27,
 N 10.14

計算値(%): C 67.70, H 6.18,
 N 10.31

IR_{max}^{KBr}_{cm⁻¹}: 3450, 2250
 NMR δ (CDCl₃): 2.47 ~ 3.08

N 10.18

計算値(%): C 67.70, H 6.18,
 N 10.31

IR_{max}^{KBr}_{cm⁻¹}: 3050 ~ 3600, 2250
 NMR δ (CDCl₃): 2.50 ~ 3.10
 (10H, s), 3.15 (br, s), 3.72
 (3H, s), 4.09 (3H, br, s),
 6.58 ~ 6.91 (5H, s), 6.94 ~
 7.05 (2H, s), 7.15 (1H, s)
 MS m/e: 407 (M⁺), 205, 190,
 159

かくしてえられた遊離塩基19をエタノール20mlに加熱溶解し、熱時等量の濃塩酸を加えたのち、減圧下濃塩酸を留去した。えられた残物を酢酸エチルにより結晶化させた。

収量: 1.1g (90%)
 mp: 194 ~ 196°C (無色針状品)
 IR_{max}^{KBr}_{cm⁻¹}: 3100, 3200 ~ 3600, 2250
 MS m/e: 407 (M⁺), 205, 190,
 159

(10H, s), 3.70 (3H, s),
 3.85 ~ 4.16 (3H, s), 6.57 ~
 6.81 (6H, s), 7.06 (1H, s),
 7.21 (1H, d, J = 8 Hz)

MS m/e: 407 (M⁺), 205, 179

かくしてえられた遊離塩基19をエタノール20mlに加熱溶解し、熱時等量の濃塩酸を加えたのち、減圧下濃塩酸を留去した。えられた残物を酢酸エチルと石油エーテルにより結晶化させた。

収量: 1g (85%)
 mp: 220 ~ 223°C (無色結晶性粉末)
 IR_{max}^{KBr}_{cm⁻¹}: 3150 ~ 3600, 2100 ~ 2800,
 2240
 MS m/e: 407 (M⁺), 205, 190,
 159

(実施例17)

(第1方法による2-エトキシカルボニル-7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)プロポキシ)ベン

ソフランおよびその塩の製造)

7-(2,3-エポキシプロポキシ)-2-エトキシカルボニルベンゾフラン 1.3g (0.005モル)と1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン 1.1g (0.0055モル)を用いたほかは実施例1と同様にして反応を行なった。えられた粗結晶物をエーテルと石油エーテルにより結晶化させた。

収量: 2g (90%)

mp: 90~91°C (無色結晶性粉末)

Anal: $C_{28}H_{30}N_2O_5$ として

実測値(%): C 65.88, H 6.80,

N 6.36

計算値(%): C 66.06, H 6.65,

N 6.16

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3450, 1720

$NMR \delta$ ($CDCl_3$): 1.31 (3H, t, J=7Hz), 2.50~2.85 (6H, m), 2.90~3.12 (4H, m), 3.60 (br, s), 4.15 (3H, br, s), 4.31 (2

H, q, J=7Hz), 6.58~6.90

(5H, m), 6.92~7.06 (2H, m)

7.26 (1H, s)

MS m/e: 454 (M^+), 205, 190,

かくしてえられた遊離塩基 2.4g をエタノール 20ml に加熱溶解し、熱時等量の濃塩酸を加えた。ついで減圧下にエタノールを留去し、えられた残物をエタノールと少量のエーテルから結晶化させた。

収量: 2.1g (80%)

mp: 203~205°C (無色結晶性粉末)

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3150~3600, 1725

MS m/e: 454 (M^+), 409, 205,

190

(実施例18a)

(第4方法による2-カルボキシ-7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)プロポキシ)ベンゾフランおよびその塩の製造)

実施例17でえられた2-エトキシカルボニ

ル-7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)プロポキシ)ベンゾフラン 2.3g (0.0054モル)をエタノール 50ml に溶解し、水酸化ナトリウム 0.5g を加え、2時間加熱還流した。反応後、氷冷下にて等量の濃塩酸で中和し、減圧下遊離を留去し粗製の遊離塩基をえた。つぎにエタノール

30ml を加えて遊離塩基を熱時溶解し、不溶物を除いたのち、該溶液に過剰の濃塩酸を加えて遊離塩とし、15分後に減圧下遊離を留去した。えられた残物を2-プロパノールより結晶化させて目的物の遊離塩をえた。

収量: 1.6g (85%)

mp: 169~174°C (無色結晶性粉末)

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3200~3600, 2100~2750, 1715

$NMR \delta$ ($CDCl_3$): 3.56~3.68

(3H, m), 3.87 (3H, s),

3.92 (6H, br, s), 4.15~4.27

(2H, br, d), 4.45~4.65 (2H,

m), 6.78~7.20 (6H, m),

7.35 (1H, s), 7.30~7.45

(1H, m)

MS m/e: 426 (M^+), 381, 284,

205, 190, 178, 162, 150

(実施例18b)

(第1方法による2-カルボキシ-7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)プロポキシ)ベンゾフランおよびその塩の製造)

2-カルボキシ-7-(2,3-エポキシプロポキシ)-ベンゾフラン 2.3g (0.005モル)と1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン 1.1g (0.0055モル)を用いたほかは実施例1と同様にして反応を行なった。反応液を減圧下遊離してえられる残物を酢酸エチルより結晶化させた。

収量: 1.9g (88%)

mp: 78~80°C (淡黄色結晶性粉末)

Anal: $C_{28}H_{30}N_2O_5$ として

実測値(%): C 64.52, H 6.24,

N 6.71

計算値 (%) : C 64.77、H 6.15、

N 6.57

IR_{max}^{KBr}^{cm}⁻¹: 3200~3600、2250~2750、1715MS m/e : 426 (M⁺)、381、264、

205、190、178

かくしてえられた遊離塩基 2.10 をエタノール 20ml に溶解し、熱時等量の濃塩酸を加えた。ついで減圧下にエタノールを留去し、えられた残渣を2-プロパノールより結晶化させた。収量: 2g (80%)

物理化学的性質は実施例 18a に同じであった。

(実施例 19a)

(第3方法による2-(1-ヒドロキシエチル)

-7-(2-ヒドロキシ -3-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)プロボキシ)ベンゾフランの製造)

実施例 2 でえられた2-アセチル -7-(2-ヒドロキシ -3-(4-(2-メトキシフェニル)

(3H, s)、4.50 ~ 4.75 (2H, s)

4.84 (1H, q, J = 6 Hz)、8.30

(1H, s)、8.38 ~ 8.95 (7H, s)

MS m/e : 426 (M⁺)、408、205、

190

(実施例 19b)

(第1方法による2-(1-ヒドロキシエチル)

-7-(2-ヒドロキシ -3-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)プロボキシ)ベンゾフランの製造)

7-(2,3-エポキシプロボキシ) -2-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン 1.20 (0.005 モル) と 1-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル 1.10 (0.0055 モル) を用いたほかは実施例 1 と同様にして反応を行なった。えられた遊離残渣を酢酸エチルより結晶化させた。収量: 1.0g (90%)

物理化学的性質は実施例 19a と同じであった。

(実施例 20a)

ピペラジニル)プロボキシ)ベンゾフラン

4.3g (0.01 モル) をエタノール 50ml に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 0.35g を徐々に加えた。1時間攪拌したのちアセトンを加えて過剰の水素化ホウ素ナトリウムを分解し、減圧下に溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで抽出し、水洗後マグネシウムで乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、えられた残渣を酢酸エチルにより結晶化した。

収量: 2.8g (85%)

mp: 102 ~ 105°C (無色結晶性粉末)

Anal: C₂₄H₃₀N₂O₂ として

実測値 (%) : C 67.43、H 7.15、

N 6.48

計算値 (%) : C 67.58、H 7.09、

N 6.57

IR_{max}^{KBr}^{cm}⁻¹: 3100~3600、2400~2800NMR δ (CDCl₃) : 1.55 (3H, d、

J = 6 Hz) 3.13 ~ 3.50 (8H, s)、

3.69 (3H, s)、3.85 ~ 4.23

(第3方法による2-(1-ヒドロキシエチル)

-7-(2-ヒドロキシ -3-(4-(2-メチルフェニル)ピペラジニル)プロボキシ)ベンゾフランの製造)

実施例 6a または 6b でえられた2-アセチル -7-(2-ヒドロキシ -3-(4-(2-メチルフェニル)ピペラジニル)プロボキシ)ベンゾフラン 4.10 (0.01 モル) を用いたほかは実施例 19a と同様にして反応を行なった。えられた残渣を酢酸エチルとエーテルより結晶化させた。

収量: 2.8g (88%)

mp: 129 ~ 130°C、(無色結晶性粉末)

Anal: C₂₄H₃₀N₂O₂ として

実測値 (%) : C 69.98、H 7.52、

N 6.56

計算値 (%) : C 70.22、H 7.37、

N 6.82

IR_{max}^{KBr}^{cm}⁻¹: 3100~3600、2500~2800NMR δ (CDCl₃) : 1.54 (3H, d、

J-6Hz)、2.13 (3H、s)、
2.18 ~ 3.22 (8H、m)、3.85 ~
4.25 (3H、m)、4.51 ~ 4.79
(2H、m)、4.84 (1H、q、J-
6Hz)、6.31 (1H、s)、6.39 ~
6.58 (1H、m)、6.60 ~ 6.68
(6H、m)

MS m/e: 410 (M⁺)、392、189、
174、148

(実施例20b)

(第2方法による2-(1-ヒドロキシエチル)
-7-(2-ヒドロキシ-3-(4-(2-メチ
ルフェニル)ピペラジニル)プロポキシ)ベン
ゾフランの製造)

2-(1-ヒドロキシエチル)-7-(3-ク
ロロ-2-ヒドロキシプロポキシ)ベンゾフラン
1.3g (0.005モル)と1-(2-メチルフェ
ニル)ピペラジン 1.0g (0.0055モル)を用
いたほかは実施例2bと同様にして反応を行な
った。えられた残物を酢酸エチルとエーテルよ

り結晶化させた。収量: 1.8g (88%)

物理化学的性質は実施例2aと同じであった。
(実施例21)

下記の処方にしたがって1錠100mgの錠剤を
調製した。

成 分	mg
2-アセチル-7-(2-ヒドロキシ -3-(4-(2-メトキシフェニル) ピペラジニル)プロポキシ)ベンゾ フラン塩酸塩	10
ラクトース	25
コンスターチ	45
結晶セルロース	15
メチルセルロース	3
ステアリン酸カルシウム	2

(実施例22)

下記の処方にしたがって100mgの混合成分を
5何カプセルに充填してカプセル剤を調製した。

成 分	mg
2-カルバモイル-7-(2-ヒドロ	

キシ-3-(4-(2-メトキシフェ ニル)ピペラジニル)プロポキシ)	10
ベンゾフラン	
ラクトース	45
コンスターチ	35
結晶セルロース	8
ステアリン酸カルシウム	2

(実施例23)

下記の処方にしたがって各成分を混合し、ス
ラッグマシンによりコアを作ってから粉砕造粒
した。つづいてTc-5R (フィルムコーティ
ング剤)でマスキングして20ないし40メッシュ
にそろえて500mgの顆粒剤を調製した。

成 分	mg
2-アセチル-5-(2-ヒドロキシ -3-(4-(2-メチルフェニル)ピ ペラジニル)プロポキシ)ベンゾフラ ン塩酸塩	10
ラクトース	355
リン酸水素カルシウム	80

結晶セルロース	40
ステアリン酸カルシウム	5
Tc-5R	10

(実施例24)

下記の処方にしたがって、顆粒剤のばあいと
全く同様に操作し、造粒時にスクリーンを直し
50ないし100メッシュにそろえて500mgの顆粒
剤を調製した。

成 分	mg
2-アセチル-7-(2-ヒドロキシ -3-(4-(2-メチルフェニル)ピ ペラジニル)プロポキシ)ベンゾフラ ン塩酸塩	10
ラクトース	365
リン酸水素カルシウム	80
結晶セルロース	30
ステアリン酸カルシウム	5
Tc-5R	10

(実施例25)

2-アセチル-7-(2-ヒドロキシ-3-(4

-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)プロボキシ)ベンゾフラン環型 1mgを生体食塩水 1ml に溶解し、pH 7.0に調整して注射剤を調製した。

(試験例 1)

(α -アドレナリン遮断作用)

ウイスター系雄性ラット 8 週齢より抽出した輪状平滑筋を用い、マグヌス法によりノルアドレナリンによる収縮反応を用意反応曲線として求め、各被験化合物による拮抗作用を pA₂ 値 (アゴニストの用量反応曲線を 2 倍だけ高濃度側に平行移動させるのに必要な拮抗薬の用量の負の対数) で表わした。比較のために、 α -アドレナリン遮断剤として通常用いられているフェントラミン (Phentolamine)、 α ・ β -アドレナリン遮断剤として通常用いられているラベタロール (Labetalol) についても同様な実験を行なった。結果を第 1 表に示す。

(試験例 2)

(カルシウム拮抗作用)

ハートリー (Hartley) 系雄性モルモット (400~600g) の胸部大動脈から抽出されたラ輪状の血管標本を用い、マグヌス法によりカルシウムによる収縮反応を用意反応曲線として求め、各被験化合物による拮抗作用を pA₂ 値で表わした。比較のためにカルシウム拮抗剤として通常用いられているジルチアゼム (Diltiazem) についても同様な実験を行なった。結果を第 1 表に示す。

第 1 表

被験化合物	α -アドレナリン遮断作用, pA ₂ 値 (フェントラミンとの相対比)	カルシウム拮抗作用, pA ₂ 値 (ジルチアゼムとの相対比)
実施例 1 (ED ₅₀ 値)		
2 ()	6.68 ± 0.04 (1/1.3)	5.55 ± 0.07 (1/32.4)
3 ()	7.41 ± 0.07 (4.1)	6.71 ± 0.11 (1/2.1)
4 ()	6.34 ± 0.04 (1/2.9)	6.20 ± 0.12 (1/4.9)
5 ()	7.65 ± 0.03 (7.1)	6.28 ± 0.17 (1/5.8)
6 ()	7.31 ± 0.05 (3.2)	7.35 ± 0.20 (1.9)
7 ()	7.35 ± 0.09 (3.6)	6.35 ± 0.12 (1/5.1)
8 ()	6.35 ± 0.05 (1/3.0)	7.07 ± 0.15 (1.1)
9 ()	7.56 ± 0.04 (5.8)	6.20 ± 0.07 (1/6.9)
10 ()	7.06 ± 0.06 (1.8)	5.90 ± 0.17 (1/3.8)
11 ()	7.24 ± 0.05 (2.8)	6.80 ± 0.10 (1/1.7)
12 ()	7.00 ± 0.03 (1.6)	5.95 ± 0.11 (1/12.9)
13 ()	6.62 ± 0.03 (1/1.5)	5.87 ± 0.08 (1/14.8)
14 ()	6.96 ± 0.06 (1.4)	6.74 ± 0.06 (1/2)
15 (ED ₅₀ 値)	5.52 ± 0.03 (1/19.1)	6.40 ± 0.25 (1/4.4)
16 ()	7.37 ± 0.03 (3.7)	6.29 ± 0.12 (1/5.6)
17 ()	6.69 ± 0.04 (1/1.3)	6.94 ± 0.11 (1/1.3)
18 ()	7.15 ± 0.05 (2.1)	6.68 ± 0.13 (1/2.3)
19 ()	6.45 ± 0.03 (1/2.2)	5.48 ± 0.06 (1/56.5)
20 ()	7.30 ± 0.03 (3.2)	5.98 ± 0.20 (1/11.5)
	7.11 ± 0.05 (2.0)	6.25 ± 0.10 (1/6.5)
フェントラミン	6.80 ± 0.07 (1.0)	—
ラベタロール	5.82 ± 0.10 (1/9.5)	—
ジルチアゼム	—	7.04 ± 0.07 (1.0)

(試験例3)

(高血圧自然発症ラット(SHR)における降圧作用と心拍数に対する作用)

収縮期血圧が170mm Hg以上のSHRを用いて実験を行なった。血圧は無麻酔下で、電研用同軸製の電動血圧、心拍数記録装置(PS-802)を用いて測定し、同時に心拍数も測定した。

試験化合物は5重量%アラビアゴム水溶液に溶解または懸濁し、一夜絶食したSHRに一回経口投与した。血圧と心拍数は投与前、投与後1時間、3時間、5時間および7時間に測定し、投与前値と比較して最大変化値を求めた。

比較のため前述したラベタロール、ジルチアゼムについても同様な実験を行なった。

なお、試験化合物の投与量に関しては、実施例2、5、6、8および17~20でえられた化合物は100mg/kgおよび10mg/kgを投与し、実施例1、3、4、7および9~16でえられた化合物は100mg/kgを投与して試験を行

なった。結果をそれぞれ第2表および第3表に示す。

第 2 表

試験化合物	最大変化値 (100mg/kg, po)		最大変化値 (10mg/kg, po)	
	収縮期圧(mmHg)	心拍数(beats/min)	収縮期圧(mmHg)	心拍数(beats/min)
実施例 2	-72.4 ± 8.9	-155.6 ± 15.5	-54.8 ± 11.2	-121.7 ± 15
5	-101.5 ± 5.2	-143.4 ± 34.2	-56.5 ± 6.0	-49.2 ± 28.0
6	-90.3 ± 9.2	-155.8 ± 17.0	-71.7 ± 4.9	-70.0 ± 20.3
8	-75.6 ± 2.4	-69.2 ± 12.1	-61.2 ± 4.3	-154.2 ± 17.3
17	-65.1 ± 5.5	-138.3 ± 25.4	-35.8 ± 4.6	-94.7 ± 35.1
18	-75.8 ± 9.9	-25.7 ± 16.4	-46.9 ± 6.3	-5.8 ± 8.7
19	-69.5 ± 7.9	-160.2 ± 19.8	-42.8 ± 6.7	-149.2 ± 15.3
20	-75.1 ± 9.2	-131.4 ± 22.3	-54.9 ± 9.4	-93.4 ± 17.6
ラベタロール	-55.0 ± 9.1	-125.2 ± 25.6	-52.9 ± 12.9	-122.5 ± 37.5
ジルチアゼム	-79.9 ± 11.6	-136.7 ± 34.2	-12.8 ± 5.7	-140.0 ± 27.5

第 3 表

被験化合物	最大変化値 (100mg/kg, po.)	
	収縮期圧(mmHg)	心拍数(beats/min)
実施例1(HCl塩)	- 74.6 ± 5.6	- 105.8 ± 3.4
〃 3(〃)	- 22.9 ± 1.7	- 200.0 ± 28.4
〃 4(〃)	- 114.2 ± 1.7	- 172.5 ± 23.9
〃 7(〃)	- 44.2 ± 8.4	- 98.4 ± 17.2
〃 9	- 97.9 ± 4.0	- 80.0 ± 37.6
〃 10	- 78.8 ± 7.6	- 126.5 ± 27.3
〃 11	- 100.2 ± 3.9	- 110.0 ± 20.0
〃 12	- 97.0 ± 9.8	- 80.0 ± 16.6
〃 13	- 67.3 ± 6.8	- 132.9 ± 28.8
〃 14	- 79.9 ± 11.9	- 100.0 ± 19.5
〃 15(HO塩)	- 13.3 ± 4.6	- 189.6 ± 26.8
〃 16(〃)	- 40.5 ± 6.6	- 154.5 ± 21.1
ラベタロール	- 55.0 ± 9.1	- 125.2 ± 25.6
ジメチルアゼム	- 79.9 ± 11.6	- 136.7 ± 34.2

(試験例4)

(冠血流量の増加作用)

体重9~13kgの雄雄成犬をベントバルビタール (30mg/kg、静注) で麻酔して実験に用いた。人工呼吸下で開胸し、ヘパリン (1000U/kg、静注) 投与後、左横膈下動脈を経て左冠状動脈回旋枝にガラスカニユーレを挿入し、右頸動脈から導いた血液で灌流を行なった。灌流経路内に電磁流量計を設置して冠血流量を測定した。

被験化合物を生理食塩水に溶解し、灌流経路内に一回投与した。冠血流量増加は投与前値と投与後最大値とを比較して増加率(%)で示した。

比較のため冠拡張剤として通常用いられているババベリン (papaverin) についても同様な実験を行なった。

結果を第4表に示す。

第 4 表

被験化合物	100 投与時における冠血流量増加率 (%)
実施例2 (HCl塩)	88.4 ± 14.2
〃 5 (〃)	107.5 ± 6.5
〃 7 (〃)	98.3 ± 13.1
〃 8	105.6 ± 11.8
〃 19	87.7 ± 9.4
ババベリン	156.3 ± 27.0

(試験例5)

(急性毒性試験 (LD₅₀値))

6週令のddy系雄性マウスを用いて実験を行なった。

被験化合物は5重量%アラビアゴム水溶液に溶解し、胃ゾンデを用いて経口的に一回強制投与した。投与開始時より6時間までの間は連続して観察を行ない、その後は24時間ごとに7日間観察を行ない、7日までの実験死亡数を求めた。

LD₅₀値はリッチフィールド-ウィルコクス
ン(Litchfield-Wilcoxon)法にしたがっ
て計算した。結果を第5表に示す。

被験化合物	LD ₅₀ (mg/kg)
実施例1(HO ₂ 塩)	> 1000
2	> 1500
3(HO ₂ 塩)	700
4()	> 1000
5()	> 1500
6()	> 1500
7()	> 1000
8	> 1500
9	1100
10	> 1500
11	> 1500
12	> 1500
13	> 1000
14	> 1000
15(HO ₂ 塩)	900
16()	900
17()	> 1000
18()	> 1000
19	> 1500
20	> 1000

手続補正書(自発)

昭和60年3月23日

特許庁長官 志賀 学 殿

1 事件の表示

昭和59年特許願第60399号

2 発明の名称

ベンゾフラン誘導体、その製法およびそれを有効成分と
する降圧剤

3 補正をする者

事件との関係 特許出願人
住所 東京都文京区本駒込2-28-8
名称 特許製薬株式会社
代表者 沢 啓 洋

方式
審査

4 代理人

〒540
住所 大阪市東区京橋3丁目60番地 北川ビル
氏名 (0522) 弁護士 朝日 泰 宗 太
電話 (06) 943-8922 (代)

5 補正の対象

- (1) 明細書の「特許請求の範囲」の欄
(2) 明細書の「発明の詳細な説明」の欄

6 補正の内容

- (1) 明細書の「特許請求の範囲」の欄を別紙
「補正された特許請求の範囲」の欄のとおり
補正する。

- (2) 明細書57頁12行の「(実施例7)」を
「(実施例7)」

[第1方法による2-アセチル-5-(2-ヒドロ
キシ-3-[4-(2-メチルフェニル)ピペラジニ
ル]プロポキシ)ベンゾフランおよびその塩
の製造]

原料として2-アセチル-5-(2,3-エポキシ
プロポキシ)ベンゾフラン 1.2g と1-(2-メチ
ルフェニル)ピペラジニル塩酸塩 1.1g を用
いたほかは実施例3と同様にして反応を行な
った。えられた固體残渣を酢酸エチルにより
結晶化させた。

収量: 1.3g (60%)

mp: 125~126°C (淡黄色結晶性粉末)

Anal: $C_{24}H_{28}N_2O_4$ として

実測値(%): C 70.33、H 6.89

N 6.59

計算値(%): C 70.56、H 6.81

N 6.86

IR $\nu_{\text{KBr max}}$ cm^{-1} : 3100~3600、1680NMR δ (CDCl₃): 2.15 (3H, s)

2.42 (3H, s)、

2.49 ~ 2.85 (10H, m)

3.73 ~ 4.00 (3H, m)

6.45 ~ 7.06 (8H, m)

MS m/e: 408(M⁺)、268、219

189、176

かくしてえられた遊離塩基 1.1g をエタノール 10ml に加熱溶解し、熱時等量の濃塩酸を加えたのち、減圧下に溶媒を留去した。えられた残渣をエタノールとエーテルにより結晶化させた。

精製した。

収量: 1.9g (88%)

無色油状物

Anal: $C_{25}H_{30}N_2O_4$ として

実測値(%): C 70.81、H 7.23、

N 6.35

計算値(%): C 71.06、H 7.16、

N 6.63

IR $\nu_{\text{neat max}}$ cm^{-1} : 3450、1720NMR δ (CDCl₃): 1.34 (3H, t、

J=7Hz)、2.30 ~ 3.05

(10H, m)、3.61 (3H, s)

3.68 ~ 4.00 (3H, m)

4.14 (2H, q、J=7Hz)

6.30 ~ 7.05 (8H, m)

MS m/e: 454(M⁺)、205、190

かくしてえられた遊離塩基 2.4g をエタノール 20ml に溶解し、熱時等量の濃塩酸を加えた。ついで減圧下にエタノールを留去し、えられた残渣をエタノールと少量のエーテルか

収量: 1.1g (83%)

mp: 207~210°C (淡黄色結晶性粉末)

IR $\nu_{\text{KBr max}}$ cm^{-1} : 3200~3600、

2200~2800、1680

MS m/e: 408(M⁺)、189、176

(実施例 8)

と補正する。

C) 明細書 76 頁下から 8 行の「(実施例 18a)」

を

「(実施例 19)」

〔第 1 方法による 2-エトキシカルボニル -5-(2-ヒドロキシ -3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロポキシ)ベンゾフランおよびその塩の製造〕

5-(2,3-エポキシプロポキシ)-2-エトキシカルボニルベンゾフラン 1.3g と 1-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル 1g を用いたほかは実施例 1 と同様にして反応を行なった。えられた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 塩化メチレン)により

ら結晶化させた。

収量: 2g (78%)

mp: 197~201°C (無色結晶性粉末)

IR $\nu_{\text{KBr max}}$ cm^{-1} : 3150~3600、1725MS m/e: 454(M⁺)、409、205、190

(実施例 20)

〔第 1 方法による 2-エトキシカルボニル -5-(2-ヒドロキシ -3-[4-(2-メチルフェニル)ピペラジニル]プロポキシ)ベンゾフランおよびその塩の製造〕

5-(2,3-エポキシプロポキシ)-2-エトキシカルボニルベンゾフラン 1.3g と 1-(2-メチルフェニル)ピペラジニル塩酸塩 1.1g を用いたほかは実施例 3 と同様にして反応を行なった。反応液を濃縮しこれをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 塩化メチレン)により精製した。

収量: 1.5g (65%)

無色油状物

Anal: $C_{25}H_{30}N_2O_3$ として

実測値(X) : C 73.62 , H 7.63

N 6.77

計算値(X) : C 73.86 , H 7.44

N 6.89

IR ν_{max} cm^{-1} : 3450, 1720

NMR δ (CDCl₃) : 1.34 (3H, t, J=7Hz),

2.16 (3H, s),

2.40 ~ 2.65 (10H, m)

3.73 ~ 3.90 (3H, m)

4.13 (2H, q, J=7Hz),

6.45 ~ 7.10 (8H, m)

MS m/e : 438(M⁺), 205, 190

かくしてえられた遊離塩基 2.2g をエタノール 20ml に溶解し、熱時等量の濃塩酸を加えた。ついで減圧下にエタノールを留去し、えられた残渣をエタノールと少量のエーテルから結晶化させた。

収量 : 1.7g (71%)

mp : 172 ~ 175°C (無色結晶性粉末)

IR ν_{max} cm^{-1} : 3150 ~ 3600, 1725

MS m/e : 438(M⁺), 393, 205, 190
(実例例 21a)

と補正する。

(4) 明細書 17 頁下から 8 行から 5 行の「ベンゾフラン環 4 位」を「ベンゾフラン環の 4 位」と補正する。

(5) 明細書 18 頁 11 行の「シュウ酸」を「シュウ酸塩」と補正する。

(6) 明細書 20 頁 7 行の「イソプロパノール」を「2-プロパノール」と補正する。

(7) 明細書 24 頁 9 行の「n-プロパノール」を「プロパノール」と補正する。

(8) 明細書 24 頁 9 行の「イソプロパノール」を「2-プロパノール」と補正する。

(9) 明細書 24 頁 10 行の「sec-ブタノール」を「2-ブタノール」と補正する。

(10) 明細書 25 頁 7 行の「低級アルコキシ基」を「低級アルコキシカルボニル基」と補正する。

(11) 明細書 25 頁下から 5 行の「50」を「30分」と補正する。

と補正する。

(12) 明細書 29 頁下から 2 行の「試験例 (12)」を「試験例 (2)」と補正する。

(13) 明細書 59 頁 9 行の「8a」を「9a」と補正する。

(14) 明細書 60 頁下から 4 行の「8b」を「9b」と補正する。

(15) 明細書 61 頁下から 7 行の「9」を「10」と補正する。

(16) 明細書 63 頁 6 行の「10a」を「11a」と補正する。

(17) 明細書 64 頁下から 9 行の「10b」を「11b」と補正する。

(18) 明細書 65 頁 1 行の「8b」を「9b」と補正する。

(19) 明細書 65 頁 3 行の「10a」を「11a」と補正する。

(20) 明細書 65 頁 5 行の「11a」を「12a」と補正する。

(21) 明細書 65 頁下から 7 行の「8a」を「9a」と補正する。

補正する。

(22) 明細書 66 頁下から 9 行の「11b」を「12b」と補正する。

(23) 明細書 67 頁 3 行の「11a」を「12a」と補正する。

(24) 明細書 67 頁 5 行の「12」を「13」と補正する。

(25) 明細書 67 頁下から 7 行の「9」を「10」と補正する。

(26) 明細書 68 頁下から 8 行の「13」を「14」と補正する。

(27) 明細書 69 頁 2 行の「9」を「10」と補正する。

(28) 明細書 69 頁末行の「14」を「15」と補正する。

(29) 明細書 70 頁 9 行の「9」を「10」と補正する。

(30) 明細書 71 頁 6 行の「15」を「16」と補正する。

(31) 明細書 73 頁 1 行の「16」を「17」と補正する。

- る。
- (32) 明細書74頁下から4行の「17」を「18」と補正する。
- (33) 明細書76頁下から6行の「18a」を「21a」と補正する。
- (34) 明細書76頁末行の「実施例17」を「実施例18」と補正する。
- (35) 明細書78頁5行の「18b」を「21b」と補正する。
- (36) 明細書79頁12行の「18a」を「21a」と補正する。
- (37) 明細書79頁下から7行の「19a」を「22a」と補正する。
- (38) 明細書81頁6行の「19b」を「22b」と補正する。
- (39) 明細書81頁下から3行の「19aC」を「22a」と補正する。
- (40) 明細書81頁末行の「20a」を「23a」と補正する。
- (41) 明細書82頁9行の「19a」を「22a」と補正する。
- 正する。
- (42) 明細書83頁10行の「20b」を「23b」と補正する。
- (43) 明細書84頁3行の「21」を「24」と補正する。
- (44) 明細書84頁下から5行の「22」を「25」と補正する。
- (45) 明細書85頁8行の「23」を「26」と補正する。
- (46) 明細書85頁下から5行の「メチルフェニル」「メトキシフェニル」と補正する。
- (47) 明細書86頁4行の「24」を「27」と補正する。
- (48) 明細書86頁下から2行の「25」を「28」と補正する。

[以下余白]

(49) 明細書97頁の第5表全体を

第 1 表

被験化合物	α -アドレナリン遮断作用, DA_2 値 (フェントラミンとの相対比)	カルシウム拮抗作用, DA_2 値 (ジルチアゼムとの相対比)
実施例 1 (HCl 塩)	6.68 \pm 0.04 (1/1.3)	5.53 \pm 0.07 (1/32.4)
2 (")	7.41 \pm 0.07 (4.1)	6.71 \pm 0.11 (1/2.1)
3 (")	6.34 \pm 0.04 (1/2.9)	6.20 \pm 0.12 (1/6.9)
4 (")	7.65 \pm 0.03 (7.1)	6.28 \pm 0.17 (1/5.8)
5 (")	7.31 \pm 0.05 (3.2)	7.33 \pm 0.20 (1.9)
6 (")	7.35 \pm 0.09 (3.6)	6.33 \pm 0.12 (1/5.1)
7 (")	6.66 \pm 0.06 (1/1.4)	6.20 \pm 0.15 (1/6.9)
8 (")	6.33 \pm 0.05 (1/3.0)	7.07 \pm 0.13 (1.1)
9	7.56 \pm 0.04 (5.8)	6.20 \pm 0.07 (1/6.9)
10	7.06 \pm 0.08 (1.8)	5.90 \pm 0.17 (1/13.8)
11	7.24 \pm 0.05 (2.8)	6.80 \pm 0.10 (1/1.7)
12	7.00 \pm 0.03 (1.6)	5.93 \pm 0.11 (1/12.9)
13	6.62 \pm 0.03 (1/1.5)	5.87 \pm 0.08 (1/14.8)
14	6.96 \pm 0.06 (1.4)	6.74 \pm 0.06 (1/2)
15	5.52 \pm 0.03 (1/19.1)	6.40 \pm 0.23 (1/4.4)
16 (HCl 塩)	7.37 \pm 0.03 (3.7)	6.29 \pm 0.12 (1/5.6)
17 (")	6.89 \pm 0.04 (1/1.3)	6.94 \pm 0.11 (1/1.3)
18 (")	7.13 \pm 0.05 (2.1)	6.68 \pm 0.13 (1/2.3)
19 (")	6.72 \pm 0.03 (1/1.2)	5.28 \pm 0.14 (1/54.5)
20 (")	6.46 \pm 0.09 (1/2.2)	4.88 \pm 0.70 (1/14.51)
21 (")	6.45 \pm 0.03 (1/2.2)	5.48 \pm 0.06 (1/36.3)
22	7.30 \pm 0.03 (3.2)	5.98 \pm 0.20 (1/11.5)
23	7.11 \pm 0.05 (2.0)	6.23 \pm 0.10 (1/6.5)
フェントラミン	6.80 \pm 0.07 (1.0)	—
ラベタロール	5.82 \pm 0.10 (1/9.5)	—
ジルチアゼム	—	7.04 \pm 0.07 (1.0)

と補正する。

(50) 明細書92頁の第2表全体を

第 2 表

被検化合物	最大変化値 (100mg /kg, po)		最大変化値 (10mg /kg, po)	
	収縮期圧(mmHg)	心拍数(beats/min)	収縮期圧(mmHg)	心拍数(beats/min)
実施例 2	- 72.4± 8.9	- 155.6±15.5	- 54.8±11.2	- 121.7± 15
5	- 101.3± 5.2	- 143.4±34.2	- 50.3± 8.0	- 49.2±28.0
6	- 80.3± 9.2	- 135.6±17.0	- 71.7± 4.9	- 70.0±20.3
7	- 117.5±12.6	- 51.3±20.2	- 86.4± 8.0	- 45.0±17.2
9	- 75.0± 2.4	- 89.2±12.1	- 61.2± 4.3	- 154.2±17.3
18	- 65.1± 5.5	- 138.3±25.4	- 35.8± 4.6	- 98.7±35.1
19	- 80.1±10.8	- 73.4±19.6	- 37.6± 9.0	- 88.4±45.1
20	- 80.7±13.6	- 87.5±17.7	- 57.5±12.5	- 81.1±22.2
21	- 73.8± 9.9	- 25.7±16.4	- 48.9± 8.3	- 5.8± 8.7
22	- 89.5± 7.9	- 180.2±19.8	- 42.8± 8.7	- 149.2±15.3
23	- 73.1± 9.2	- 131.4±22.3	- 54.9± 9.4	- 93.4±17.6
ラベタロール	- 55.0± 9.1	- 125.2±25.6	- 32.9±12.9	- 122.5±37.5
ウルチアゼム	- 79.9±11.6	- 136.7±34.2	- 12.8± 5.7	- 140.0±27.5

と補正する。

(51) 明細書89頁の第5表全体を

第 5 表

被検化合物	LD ₅₀ (mg/kg)
実施例 1 (HCl 塩)	> 1000
2	> 1500
3 (HCl 塩)	700
4 (")	> 1000
5 (")	> 1500
6 (")	> 1500
7 (")	> 2000
8 (")	> 1000
9	> 1500
10	1100
11	> 1500
12	> 1500
13	> 1500
14	> 1000
15	> 1000
16 (HCl 塩)	900
17 (")	900
18 (")	> 1000
19 (")	> 1500
20 (")	> 1500
21 (")	> 1000
22	> 1500
23	> 1000

と補正する。

(52) 明細書84頁12行の「コンスターチ」を「コーンスターチ」と補正する。

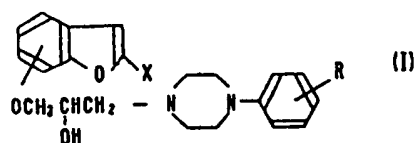
(53) 明細書87頁9行から10行の「としてして求め」を「として求め」と補正する。

7 添付書類の目録

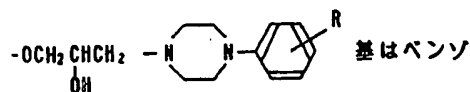
(1) 補正された特許請求の範囲 1 通

補正された特許請求の範囲

[1] 一般式(I):



(式中、Xはアセチル基、カルバモイル基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基または1-ヒドロキシエチル基であり、Rは水素原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはハロゲン原子であって、Rはピペラジニル基に対してオルト位、メタ位およびパラ位の任意の位置に置換しており、



フラン環の4位、5位、6位および7位の任

意の位置に置換している)で示される2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペラジニル)プロポキシベンゾフラン誘導体またはその塩。

- 2 前記一般式(I)において、Xがアセチル基である特許請求の範囲第1項記載の誘導体またはその塩。
- 3 2-アセチル-7-[3-(4-フェニルピペラジニル)-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフランである特許請求の範囲第2項記載の誘導体またはその塩。
- 4 2-アセチル-7-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロポキシ)ベンゾフランである特許請求の範囲第2項記載の誘導体またはその塩。
- 5 2-アセチル-7-(2-ヒドロキシ-3-[4-(4-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロポキシ)ベンゾフランである特許請求の範囲第2項記載の誘導体またはその塩。
- 6 2-アセチル-6-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロポキシ)ベンゾフランである特許請求の範囲第2項記載の誘導体またはその塩。
- 7 2-アセチル-5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロポキシ)ベンゾフランである特許請求の範囲第2項記載の誘導体またはその塩。
- 8 2-アセチル-7-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルフェニル)ピペラジニル]プロポキシ)ベンゾフランである特許請求の範囲第2項記載の誘導体またはその塩。
- 9 2-アセチル-5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルフェニル)ピペラジニル]プロポキシ)ベンゾフランである特許請求の範囲第2項記載の誘導体またはその塩。
- 10 2-アセチル-7-[3-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジニル)-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフランである特許請求の範囲第2項記載の誘導体またはその塩。
- 11 前記一般式(I)において、Xがカルバモイル基である特許請求の範囲第1項記載の誘導体

またはその塩。

- 12 2-カルバモイル-7-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロポキシ)ベンゾフランである特許請求の範囲第11項記載の誘導体またはその塩。
- 13 2-カルバモイル-7-(2-ヒドロキシ-3-[4-(4-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロポキシ)ベンゾフランである特許請求の範囲第11項記載の誘導体またはその塩。
- 14 2-カルバモイル-6-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロポキシ)ベンゾフランである特許請求の範囲第11項記載の誘導体またはその塩。
- 15 2-カルバモイル-5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロポキシ)ベンゾフランである特許請求の範囲第11項記載の誘導体またはその塩。
- 16 2-カルバモイル-7-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロポキシ)ベンゾフランである特許請求の範囲

第11項記載の誘導体またはその塩。

- 17 2-カルバモイル-6-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルフェニル)ピペラジニル]プロボキシ)ベンゾフランである特許請求の範囲第11項記載の誘導体またはその塩。
- 18 2-カルバモイル-7-(3-[4-(3-クロロフェニル)ピペラジニル]-2-ヒドロキシプロボキシ)ベンゾフランである特許請求の範囲第2項記載の誘導体またはその塩。
- 19 前記一般式(I)において、Xがシアノ基である特許請求の範囲第1項記載の誘導体またはその塩。
- 20 2-シアノ-7-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロボキシ)ベンゾフランである特許請求の範囲第19項記載の誘導体またはその塩。
- 21 2-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロボキシ)ベンゾフランである特許請求の範囲第19項記載の誘導体またはその塩。

22 前記一般式(I)において、Xが低級アルコキシカルボニル基である特許請求の範囲第1項記載の誘導体またはその塩。

23 2-エトキシカルボニル-7-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロボキシ)ベンゾフランである特許請求の範囲第22項記載の誘導体またはその塩。

24 2-エトキシカルボニル-5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロボキシ)ベンゾフランである特許請求の範囲第22項記載の誘導体またはその塩。

25 2-エトキシカルボニル-5-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルフェニル)ピペラジニル]プロボキシ)ベンゾフランである特許請求の範囲第22項記載の誘導体またはその塩。

26 前記一般式(I)において、Xがカルボキシル基である特許請求の範囲第1項記載の誘導体またはその塩。

27 2-カルボキシ-7-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロボキ

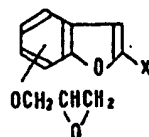
シ)ベンゾフランである特許請求の範囲第26項記載の誘導体またはその塩。

28 前記一般式(I)において、Xが1-ヒドロキシエチル基である特許請求の範囲第1項記載の誘導体またはその塩。

29 2-(1-ヒドロキシエチル)-7-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロボキシ)ベンゾフランである特許請求の範囲第28項記載の誘導体またはその塩。

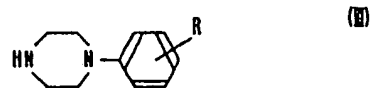
30 2-(1-ヒドロキシエチル)-7-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチルフェニル)ピペラジニル]プロボキシ)ベンゾフランである特許請求の範囲第28項記載の誘導体またはその塩。

31 一般式(II)：



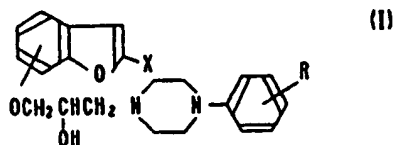
(II)

(式中、Xはアセチル基、カルバモイル基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基または1-ヒドロキシエチル基であり、2,3-エポキシプロボキシ基はベンゾフラン環の4位、5位、6位および7位の任意の位置に置換している)で示される2,3-エポキシプロボキシベンゾフラン誘導体と一般式(II)：



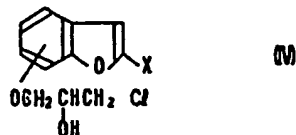
(III)

(式中、Rは水素原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはハロゲン原子であって、Rはピペラジニル基に対してオルト位、メタ位およびパラ位の任意の位置に置換している)で示されるN-フェニルピペラジン誘導体またはその塩とを反応せしめることを特徴とする一般式(I)：



(式中、XおよびRは前記と同じ)で示される2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペラジニル)-プロポキシベンゾフラン誘導体またはその塩の製法。

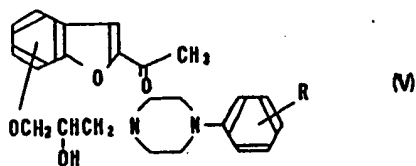
32 一般式(Ⅳ)：



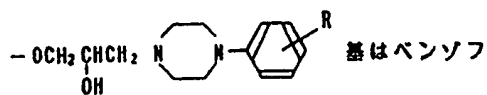
(式中、Xはアセチル基、カルバモイル基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基または1-ヒドロキシエチル基であり、3-クロル-2-ヒドロキシプロポキシ基はベンゾフラン環の4位、5位、6位および7位の任意の位置に置換している)で示され

る2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペラジニル)-プロポキシベンゾフラン誘導体またはその塩の製法。

33 一般式(V)：

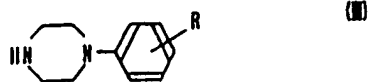


(式中、Rは水素原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはハロゲン原子であって、Rはピペラジニル基に対してオルト位、メタ位およびパラ位の任意の位置に置換しており、

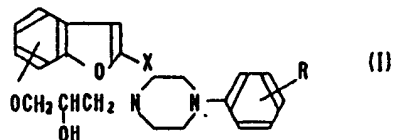


基はベンゾフラン環の4位、5位、6位および7位の任意の位置に置換している)で示される2-アセチルベンゾフラン誘導体またはその塩を還元せしめることを特徴とする一般式(Ⅵ)：

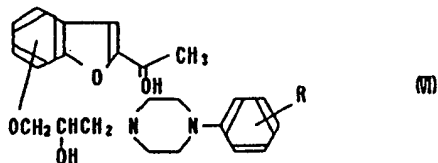
る3-クロル-2-ヒドロキシプロポキシベンゾフラン誘導体と一般式(Ⅶ)：



(式中、Rは水素原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはハロゲン原子であって、Rはピペラジニル基に対してオルト位、メタ位およびパラ位の任意の位置に置換している)で示されるN-フェニルピペラジン誘導体またはその塩とを反応せしめることを特徴とする一般式(Ⅷ)

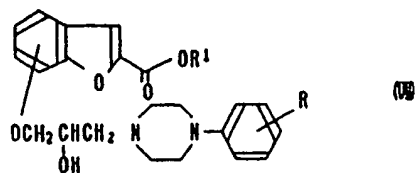


(式中、XおよびRは前記と同じ)で示され

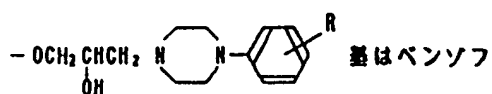


(式中、Rは前記と同じ)で示される2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペラジニル)プロポキシベンゾフラン誘導体またはその塩の製法。

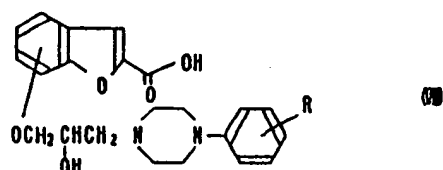
34 一般式(Ⅷ)：



(式中、Rは水素原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはハロゲン原子であって、Rはピペラジニル基に対してオルト位、メタ位およびパラ位の任意の位置に置換し、

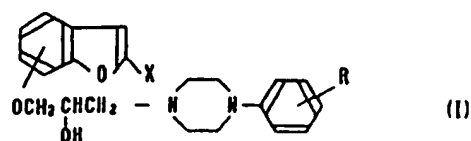


ラン環の4位、5位、6位および7位の任意の位置に置換している、R¹は低級アルキル基である)で示されるベンゾフラン誘導体またはその塩を加水分解せしめることを特徴とする一般式例:

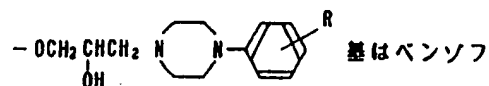


(式中、Rは前記と同じ)で示される2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペラジニル)プロポキシベンゾフラン誘導体またはその塩の製法。

35 一般式(I):



(式中、Xはアセチル基、カルバモイル基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基または1-ヒドロキシエチル基であり、Rは水素原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはハロゲン原子であって、Rはピラザニル基に対してオルト位、メタ位およびパラ位の任意の位置に置換しており、



ラン環の4位、5位、6位および7位の任意の位置に置換している)で示される2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペラジニル)プロポキシベンゾフ-ン誘導体またはその塩を有効成分とする降圧剤。」

以上